О. Я. Дзюблик, В. А. Стежка, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, Г. Б. Капітан, О. О. Мухін, Л. В. Чечель

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ВІРУС-ІНДУКОВАНИМ ЗАГОСТРЕННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ НЕТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

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

Резюме

Цель работы — оптимизация протокола лечения вирус-индуцированного обострения БА нетяжелого течения за счет дополнительного включения в патогенетически направленное полноценное комплексное лечение лекарственного средства с антиоксидантным типом фармакологического действия.

Объект исследования — 21 больной с обострением бронхиальной астмы нетяжелого течения вирусной этиологии.

Методы исследования — клинико-функциональные, вирусологические, биохимические, статистические.

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности разработанной схемы лечения больных с вирус-индуцированным обострением БА, которая заключается в использовании комплексного лечения с назначением ГКС и бронхолитиков соответственно степени тяжести обострения с дополнительным эмпирическим приемом Витаглутама (в дозе 90 мг в сутки) в течение 5 дней и Кверцетина в фармакопейно допустимой дозе (внутрь по 40 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней, что позволило достоверно сократить: продолжительность интоксикационного синдрома (в среднем на 1,5 дней), одышки (в среднем на 1,5 дней), срока обострения в целом (на 3,8 дней).

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

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

Укр. пульмонол. журнал. 2013, № 3, С. 46–50.

Дзюблик Олександр Ярославович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
Завідувач відділення технологій лікування
Д. мед. н., професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна
Тел.,факс: 38044 270-35-61, olexandrd@pulm.kiev.ua

EFFICIENCY OF ANTIOXIDANT THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH VIRUS-INDUCED EXACERBATION OF NON-SEVERE ASTHMA

O. Ya. Dziublyk, V. A. Stezhka, N. M. Nedlynska, V. A. Iachnyk, G. B. Kapitan, O. O. Mukhyn, L. V. Chechel

Abstract

The aim of the study was to optimize the treatment protocol of non-severe virus-induced asthma exacerbations by adding antioxidant drug to the maintenance therapy.

Object — 21 patients with non-severe asthma exacerbation of viral etiology.

Methods: clinical, functional, virological, biochemical, and statistical.

Results. The results of the study demonstrated high clinical efficiency of the proposed method of treatment in patients with virus-induced exacerbation of asthma. This method was based on the use corticosteroids and bronchodilators in doses according to the severity of exacerbation with additional empirical administration of Vitaglutam 90 mg daily for 5 days and oral Quercetin 40 mg 2 times daily for 7 days. This treatment allowed to reduce significantly the duration of intoxication syndrome (by 1.5 days in average), dyspnea (by 1.5 days) and the whole exacerbation period (by 3.8 days).

The proposed method of treatment is indicated for patients with infectious exacerbation of asthma of viral etiology.

Key words: asthma, virus-induced exacerbation, antioxidant therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 3: 46–50.

Olexandr Ya. Dziublyk
SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"
Chief of technologies of treatment of nonspecific lung diseases department, doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel., fax: 38044 270-35-61, olexandrd@pulm.kiev.ua

Патогенетичні механізми розвитку індукованого вірусами загострення бронхіальної астми (БА) складні і недостатньо вивчені. Результати сучасних досліджень засвідчують здатність різних вірусів (респіраторно–синтиціального (РС-вірус), риновірусів, вірусів грипу А і В, аденовірусу, вірусу парагрипу, коронавірусу, метапневмовірусу та ін.) викликати бронхіальну обструкцію [1–3]. Респіраторні віруси, перш за все риновірус і РС-вірус, можуть викликати або посилювати запальний процес в дихальних шляхах внаслідок безпосередньої альтерації епітелію бронхів, а також за рахунок екскреції пошкодженими та ефекторними клітинами (еозинофілами, лімфоцитами) ряду прозапальних медіаторів — цитокінів та хемокінів (інтерлейкінів, лейкотриєнів, фактору активації тромбоцитів, фактору некрозу пухлин, гістаміну, нейтрофільних протеаз та ін.), що супроводжується розвитком епітеліальної дисфункції у бронхах та легеневої недостатності [2, 3]. При цьому до патогенезу захворювання підключаються й імунні механізми: респіраторні віруси знижують загальний та місцевий імунітет, а також активують Т-лімфоцити-хелпери. Внаслідок останнього формуються реакції гіперчутливості як уповільненого, так і негайного типів, як відповідь на алергенну стимуляцію, що супровод-

© Дзюблик О. Я., Стежка В. А., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Капітан Г. Б., Мухін О. О., Чечель Л. В., 2013

жується підвищеним синтезом специфічних противірусних IgE та подальшим посиленням алергічного запального процесу [1, 3-5]. Одними із важливих ланцюгів патогенного впливу гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ) є погіршення функції мукоциліарного епітелію, зокрема кліренсу, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів. Це створює умови для приєднання вторинної бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [3, 6, 7]. Найчастіше при ГРВІ має місце інфікування *M. pneumoniae* та *C. pneumoniae*, що призводить до більш тяжкого перебігу фази загострення БА [3, 4].

Не дивлячись на встановлену високу ефективність сучасних методів лікування хворих на БА, які запобігають прогресуванню патологічного процесу та розвитку його загострень, питання, що пов'язані з виникненням, лікуванням та їх профілактикою до цього часу залишаються актуальною світовою проблемою медичної науки. Це пов'язане зі значними фінансовими витратами на їх лікування, втратою працездатності та інвалідизацією хворих [8, 9].

З точки зору багатьох дослідників, сучасний системний підхід до лікування хворих із загостренням БА, яке пов`язане з ГРВІ, має визначатися особливостями патогенного впливу вірусної інфекції на організм хворого [5, 6]. По-перше, це супресивна дія на імунну систему, що призводить до приєднання бактеріальної мікрофлори. По-друге, зниження біологічної резистентності організму в цілому. По-третє, розвиток алергічної реакції і симптомів бронхоконстрикції. Тому до комплексної терапії хворих із загостренням БА, поряд із базисною терапією відповідно до ступеня її тяжкості (адекватні дози глюкокортикостероїдів, бронхолітиків, відхаркуючих засобів тощо), доцільно включати противірусні, імуномодулюючі, а за наявності «мікст-інфекції» — антибактеріальні лікарські засоби. Крім цього, сам по собі перебіг БА та, особливо, її загострення порушує обмін речовин, окисновідновні процеси, погіршує мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, призводить до недостатності мукоциліарної функції, гіпоксемії і, як наслідок, до прогресування дихальної недостатності. Також відомо, що розвиток запального процесу в організмі супроводжується активацією системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ), внаслідок підвищення генерації активних форм кисню (АФК) з наступним утворенням вільних радикалів, що призводить до прискорення процесів переокислення різних біологічних субстратів, і, у першу чергу, легкоокислюваних ліпідів [10]. Основною контрсистемою, яка нейтралізує патологічний вплив АФК та вільних радикалів в організмі людини, є багаторівнева антиоксидантна система (АОС) [11]. Доведено, що у здорових людей її активність зростає залежно від продукції АФК за механізмом субстратної індукції, чим і обумовлюється адаптивна перебудова метаболізму клітин. У ряді досліджень встановлено, що використання глюкокортикостероїдів у лікуванні загострень БА призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі у бік зростання прооксидантних впливів [2, 3]. Аналогічний ефект викликає і застосування, у разі необхідності за наявності «мікст-інфекції» антибактеріальних лікарських засобів, зокрема антибіотиків. В цілому, наведене засвідчує необхідність при лікуванні загострень БА додаткового застосування лікарських засобів з антиоксидантним типом фармакологічної дії, як компонента патогенетично спрямованої терапії.

Мета дослідження — оптимізація протоколу лікування вірус-індукованого загострення БА нетяжкого перебігу за рахунок додаткового включення до патогенетично спрямованої повноцінної комплексної базисної терапії лікарського засобу з антиоксидантним типом фармакологічної дії.

Матеріал і методи дослідження

Ефективність лікування хворих із загостренням бронхіальної астми нетяжкого перебігу вірусної етіології вивчалася у 21 пацієнта, які були обстежені та лікувалися в амбулаторних або стаціонарних умовах в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН). Усі хворі мали ознаки ГРВІ протягом останніх 5–7 діб.

Обстежені хворі були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи включили 10 хворих (47,6 %), у яких основу комплексної медикаментозної терапії склали протизапальні препарати (інгаляційні та системні глюкокортикостероїди), бронхолітики (β_2-агоністи та холінолітики короткої або тривалої дії), мукорегулятори, антигістамінні засоби та противірусний препарат. Загальна тривалість лікування у них становила 5 діб. У всіх випадках вона була емпіричною призначалась за наявності клінічних проявів ГРВІ. До 2-ї групи включили 11 хворих (52,4 %), яким додатково до наведеного вище комплексного лікування призначали антиоксидантний препарат протягом 7 діб.

Віково-статевий склад, розповсюдженість запального процесу в легенях, ступінь тяжкості перебігу загострення БА, в обох групах хворих були співставленими. Тривалість захворювання на БА становила у середньому (12,6±2,5) років. Частота загострень БА у хворих протягом останнього року реєструвалася (2,5 + 0,6) разів з тривалістю кожного (12,6 + 2,1) днів.

Загострення БА визначали за епізодами прогресуючого утрудненого дихання із скороченням видиху, наявності кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки або комбінації цих симптомів у поєднанні зі зменшенням потоку повітря на видиху (за даними вимірювання $ОФВ_1$ та ПОШ). Ступінь тяжкості загострення оцінювали за результатами аналізу анамнестичних даних, проявів клінічних симптомів та ознак і вираженості функціональних порушень у системах дихання та кровообігу [4].

Усім хворим для лікування супутньої ГРВІ призначали противірусний засіб системного застосування вітаглутам перорально у дозі 90 мг одноразово на добу (Інгавірин, Валента фармацевтика, Росія). Вітаглутам (імідазолілетанамід пентандінової кислоти) — це новий противірусний препарат, ефективний щодо вірусів грипу типів А (H1N1, H3N2, H5N1), В, а також аденовірусу. В експериментах *in vitro* та *in vivo* він ефективно пригнічує репродукцію та цитопатичну дію вірусів. Механізм дії препарату полягає у пригніченні репродукції вірусу на етапі реплікації геномної РНК у ядрі інфікованої клітини, та затримці міграції заново синтезованого нуклеопротеїну (NP) вірусу із цитоплазми до ядра. Вітаглутам має моделюючий вплив на функціональну активність інтерферону: викликає підвищення його вмісту в крові до фізіологічної норми, стимулює і нормалізує знижену α-інтерферон-продукуючу здатність лейкоцитів крові, стимулює γ-інтерферон-продукуючу здатність лейкоцитів. Крім цього він викликає збільшення кількості

цитотоксичних лімфоцитів і підвищує вміст NKT-клітин, які мають високу кілерну активність щодо трансформованих вірусами клітин. Протизапальна дія Вітаглутаму обумовлена пригніченням продукції ключових прозапальних цитокінів - TNF-α, IL-1β, IL-6 та зниженням активності ферменту мієлопероксидази в лейкоцитах [13].

Хворим 2-ї групи до наведеного вище комплексного лікування додатково призначали лікарський засіб Кверцетин у дозі 80 мг на добу протягом 7 діб. Кверцетин являє собою 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-1-бензопиран-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. Його фармакологічні властивості обумовлені вираженою антиоксидантною активністю [14]. Завдяки капіляростабілізуючій здатності, пов'язаній з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів. Він має протизапальний ефект, який обумовлений блокуванням ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин чинить гастропротекторну дію, має радіопротекторну активність. Кардіопротекторні властивості препарату обумовлені підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантній дії та поліпшенню кровообігу. Репаративна властивість кверцетину полягає у прискореному загоєнні ран. Препарат впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини та проявляє стійку імуномодулюючу активність. Експериментально визначені діуретичні, спазмолітичні та антисклеротичні властивості цього лікарського засобу. Він нормалізує артеріальний тиск і стимулює вивільнення інсуліну, пригнічує синтез тромбоксану, уповільнює агрегацію тромбоцитів [14].

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

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їхньою тяжкістю та появою клінічно значущих відхилень від норми показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення результатів лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом цього 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 використовували результати обстеження усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату дослідження, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

Активність системи ВРПОЛ вивчали у плазмі крові хворих у вихідному стані до призначення лікування та через 1 тиждень його проведення і порівнювали з аналогічними показниками, які отримали у ці ж строки дослідження у 9 практично здорових донорів (внутрішньолабораторний контроль). Ці дослідження проведені у лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів ДУ «Інститут медицини праці НАМН України».

Активність системи ВРПОЛ досліджували у плазмі крові, яку отримували з мікрозразка змішаної артеріально-венозної крові, що взята за стандартною лабораторною методикою із пальця пацієнта. Для цього використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+}-індукованого надслабкого її світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 [12]. Зразки плазми крові для дослідження отримували шляхом змішування у скляних пробірках 0.2 мл крові після забору з пальця пацієнта з 9.0 мл калійного фосфатного буферного розчину для хемілюмінесценції (розведення 1:46) для попередження її згортання. Склад буферного розчину: 100 ммоль KCl, 20 ммоль $KH_2PO_4 \times 7H_2O$. Величину pH 7.4 доводили, відповідно, 0.1 N розчином KOH, або 0.1 N розчином HCl. Пробірки центрифугували 15 хвилин при 3000 хвилина$^{-1}$ для відокремлення формених елементів крові від плазми, після чого плазму крові у повному об'ємі переносили до пластикових кювет хемілюмінометра. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові зберігали у затіненому контейнері при кімнатній температурі не довше трьох годин. Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові на протязі 10 хвилин витримували у повній темряві у пристрої "Біостат" хемілюмінометра при $(+37{,}0 \pm 0{,}1)^0$C. Після цього визначали рівень їх СХЛ за показаннями хемілюмінометра на протязі 1 хв (імп/хв). Потім додавали до них стандартну дозу (1,0 мл) $FeSO_4 \times 7H_2O$ (1.7 мг/мл бідистильованої води) і реєстрували на протязі 6 хвилин Fe^{2+}-ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали наступні показники: 1. Амплітуду швидкого спалаху світіння (h, імп/с), яка відображує вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів. 2. Максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H, імп/с) та його амплітуду на 6-й хвилині реєстрації ІХЛ (I_6, імп/с), які характеризують інтенсивність перебігу у біологічному субстраті процесу ВРПОЛ. 3. Величину Ďа нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату, яка свідчить за швидкість у ньому процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). 4. 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), які характеризують співвідношення у біологічному субстраті прооксидантів та антиоксидантів. За показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хвилин реєстрації (S_1, імп/6 хв), яка відображує вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у біологічному субстраті, що накопичилися у ньому внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами Fe^{2+}. Розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокислення (S_2,

імп/6 хв), який являє собою різницю між S_1 та сумою величини рівня СХЛ за 6 хвилин реєстрації ІХЛ. Оцінку функціонального стану системи ВРПОЛ у плазмі крові проводили згідно рекомендаціям [12].

Результати та їх обговорення

Порівняльні результати ефективності лікування хворих із загостренням БА вірусної етіології нетяжкого перебігу наведені в табл. 1 і 2. Дані, які представлені у табл. 1, свідчать, що лікування хворих 2-ї групи, які додатково до комплексної терапії приймали Кверцетин, має суттєві статистично вірогідні переваги у порівнянні з лікуванням хворих 1-ї групи, у яких застосовували тільки комплексну терапію. Так, у хворих 2-ї групи достовірно зменшилася тривалість загострення, симптомів інтоксикації, за більш короткий термін припинилась задуха. Під час дослідження у хворих не спостерігалися небажані реакції на прийом протизапальної, противірусної та антиоксидантної терапії.

Таблиця 1

Клініко-функціональні показники ефективності лікування хворих із загостренням бронхіальної астми вірусної етіології нетяжкого перебігу (M±m, дні)

Клініко-функціональні показники	1-а група (n=10)	2-а група (n=11)	P
Припинення задухи	4,6±0,2	3,9±0,2*	< 0,05
Припинення кашлю	5,9±0,2	5,5±0,2	> 0,05
Покращання результатів ФЗД	6,0±0,3	5,1±0,2	> 0,05
Тривалість симптомів інтоксикації	4,6±0,3	3,1±0,2*	< 0,05
Денні та нічні симптоми загострення БА	5,0±0,2	4,5±0,2	> 0,05
Тривалість загострення	11,8±0,4	8,0±0,3*	< 0,05

Примітка: * — позначено статистично вірогідна різниця між показниками у хворих 1-ї та 2-ї груп

При дослідженні активності системи ВРПОЛ у плазмі крові встановлено, що у вихідному до лікування стані у всіх хворих у порівнянні з донорами визначався підвищений рівень СХЛ плазми крові (521±24) імп/1 хв проти (408±16) імп/1 хв, p<0,01). Крім цього, за умови ініціації у плазмі крові хворих процесу ВРПОЛ іонами Fe2+ виявлена тенденція 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 вмісту тих фракцій ліпідів, що найбільш легко окислюються, що опосередковано вказує на наявність тривалої активації процесу ВРПОЛ у хворих із загостренням бронхіальної астми (табл. 2).

Через 1 тиждень застосування тільки комплексної терапії для лікування загострення БА у хворих 1-ї групи у 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 (табл. 2). Отже, застосування комплексної базисної терапії для лікування загострення БА у хворих 1-ї групи супроводжувалося чітким і однозначним прооксидантним впливом на організм.

Додаткове включення до комплексного лікування хворих із загостренням БА вірусної етіології нетяжкого перебігу Кверцетину в дозі 80 мг на добу протягом 7 днів (2-га група), у порівнянні з хворими 1-ї групи, сприяло достовірному зниженню підвищеної активності ВРПОЛ. Зокрема, достовірно менше вираженим був рівень СХЛ у плазмі крові ((567±66) проти (970±8) імп/1 хв, p < 0,001). В умовах реєстрації ІХЛ в ній: зберігалося 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 ((13612±989) проти (17929±845) імп/6 хв, p < 0,01). Але при цьому у плазмі крові хворих 2-ої групи спостерігалося достовірне зменшення інтенсивності перебігу процесу ПОЛ ((32,7±7,8) 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) проти (14122±1804) імп/6 хв, p < 0,05) нормалізувались до контрольних величин 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, позитивна динаміка клініко-фунціональних показників у хворих з вірус-індукованим загостренням БА нетяжкого перебігу при додатковому включенні до комплексної терапії Кверцетину повністю співпадала з результатами дослідження активності системи ВРПОЛ у плазмі крові.

Висновок

Додаткове застосування у комплексному лікуванні хворих із вірус-індукованим загостренням БА нетяжкого перебігу лікарського засобу з переважно антиоксидантним типом фармакологічної дії — Кверцетину, дозволяє у значній мірі зменшити прояви активації системи ВРПОЛ у плазмі крові, що спричинені загостренням запального процесу в легенях та прооксидантним впливом його комплексної базисної і противірусної терапії.

Результати проведеного дослідження засвідчують високу клінічну ефективність розробленої схеми лікування хворих із вірус-індукованим загостренням БА, яка полягає у використанні комплексного лікування з призначенням глюкокортикостероїдів і брохолітиків відповідно до ступеня тяжкості загострення з додатковим емпіричним прийомом Вітаглутаму (у дозі 90 мг на добу) протягом 5 днів та Кверцетину у фармакопейно припустимій дозі (всередину по 40 мг 2 рази на добу) протягом 7 днів, що дозволило достовірно скоротити: тривалість інтоксикаційного синдрому (в середньому на 1,5 дня), задухи (в середньому на 0,7 дня), терміну загострення (в цілому на 3,8 дні).

Таблиця 2

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, °	t_1, с	t_2, с	S_1, імп/6 хв	S_2, імп/6 хв
1. Донори, вихідний стан	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, вихідний стан	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, 1 тиждень	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 + противірусна терапія, 1 тиждень	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 + противірусна терапія+ кверцетин, 1 тиждень	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
P1-2	<0,01	>0,5	<0,1	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05	<0,05
P1-3	<0,02	<0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,01	>0,5
P3-4	<0,001	<0,05	<0,02	<0,01	<0,02	>0,5	>0,5	<0,01	<0,05
P3-5	<0,01	<0,05	<0,5	<0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,01	>0,5
P4-5	<0,001	>0,5	<0,2	>0,5	<0,02	>0,5	>0,5	<0,01	<0,05

ЛІТЕРАТУРА

1. *Dulek Daniel, E.* Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. — 2011. — № 2. — P. 1–10.
2. *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.
3. *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.
4. *Наказ* МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги заспеціальністю „Пульмонологія" [Текст]. — Київ : ТОВ „Велес", 2007. — 148 с.
5. *Чучалин, А. Г.* Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2007. — № 5. — С. 32–34.
6. *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.
7. *Wan, Tan C.* Viruses in asthma exacerbations [Text] / Tan C. Wan // Current opinion in pulmonary medicine. — 2005. — Vol. 11, № 1. — P. 21–26.
8. *Global* Strategy for Asthma Management and Prevention (2011) [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.ginasthma.org.
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. *Кушніренко, С. В.* Вікові особливості стану системи вільнорадикального окислення у дітей хворих на гострий необструктивний пієлонефрит [Текст] / Кушніренко С. В., Стежка В. А. // Збірник наук. праць КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2002. — Вип. 11., кн.3. — С.284–287.
11. *Чевари, С.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте [Текст] / Чевари С., Андлян Т., Штренгер Я. // Лаб. Дело. — 1991. — № 10. — С. 9–13.
12. *Стежка, В. А.* Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах. Деклараційний патент України на корисну модель. №14624. G01N21/76, G01N33/52. 15.05.2006, Бюл. №5.
13. *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.
14. *Роговський, В. С.* Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза [Текст] / В. С. Роговський, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановський // Международный медицинский журнал. — № 3. — 2011. — С. 114–118.
15. *Beam, Jr. T. R., Gilbert D. N., Kunin C. M.* Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств: Пер. с анг. / Пер. под ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 320 с.

REFERENCES

1. Dulek Daniel E, Monroe Carell R. Viruses and asthma. Jr. Biochimica et Biophysica Acta. 2011;2:1–10.
2. Papadopoulos NG, et al. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2003;3(1):39–44.
3. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. The Lancet. 2010;376(9743):826–834.
4. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu "Pulmonologiya". Nakaz № 128 vid 19.03.2007. Kyiv: Veles. 2007;146 s.* (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care in "Pulmonology". Decree # 128 dated 19.03.2007).
5. Chuchalin AG. *Rol respiratornykh infektsiy v obostreniyakh bronkhialnoy astmy* (The role of respiratory infections in exacerbations of asthma). *Pulmonologiya*. 2007;No 5: 32–34.
6. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2004;1(2):99–104.
7. Wan TC. Viruses in asthma exacerbations. Current opinion in pulmonary medicine. 2005;11(1):21–26.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2011). Available at: http://www.ginasthma.org
9. Feshchenko YuI, Yashina LA. *Dostizheniye kontrolya — sovremennaya strategiya vedeniya bronkhialnoy astmy* (Achieving control - a modern management strategy of asthma). *Astma ta alergiya*. 2007;No 1–2:5–9.
10. Kushnirenko SV, Stezhka VA. *Vikovi osoblyvosti stanu systemy vilnoradykalnogo okyslennya u ditey khvorykh na gostryy neobstruktyvnyy piyelonefryt* (Age features of the system of free radical oxidation in children with acute nonobstructive pyelonephritis). *Zbirnyk naukovykh prats KMAPO im. P. L. Shupyka*. Kyiv, 2002;11(3):284–287.
11. Chevari S, Andlyan T, Shtrenger Ya. *Opredeleniye antioksidantnykh parametrov krovi i ikh diagnosticheskoye znacheniye v pozhilom vozraste* (Determination of the antioxidant properties of blood and its diagnostic value in the elderly). *Lab. Delo*. 1991;No 10: 9–13.
12. Stezhka VA. *Deklaratsiynyy patent Ukrayiny na korysnu model. Sposib vyznachennya aktyvnosti vilnoradykalnogo okyslennya lipidiv u biologichnykh substratakh.* №14624. G01N21/76, G01N33/52. 15.05.2006, Byul. №5. (Patent of Ukraine for the useful model. The method of determination of free radical lipid peroxidation in biological substrates. . №14624. G01N21/76, G01N33/52. Published 15.05.2006. Bulletin number 5.)
13. Kolobukhina LV, et al. *Effektivnost i bezopasnost preperata Ingavirin® v lechenii grippa i drugikh ORVI u vzroslykh* (Efficiency and safety of Ingavirin ® in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in adults). *Consilium Medicum*. 2009;No 11:1–6.
14. Rogovskiy VS, Matyushin AI, Shimanovskiy NL. *Perspektivy primeneniya preparatov kvertsetina dlya profilaktiki i lecheniya ateroskleroza* (Prospects for the use of quercetin as a prevention and treatment of atherosclerosis). Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2011;No 3:114–118.
15. Beam JrTR., Gilbert DN, Kunin CM. *Evropeyskoye rukovodstvo po klinicheskoy otsenke protivoinfektsionnykh lekarstvennykh sredstv. Perevod s angl. pod red. Chuchalina AG, Strachunskogo LS* (European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs. Translation from English by Chuchalin AG, Strachunskiy LS). Smolensk: Amipress, 1996. 320 p.