

УДК 616.248+616.33-002+615.246

Попадинець І.Р., Яцишин Р.І.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м.Івано-Франківськ

БА – проблема світового масштабу, адже останнім часом поширеність цього захворювання суттєво зросла в багатьох регіонах світу. Поєднання БА із патологією травного тракту – одне з найбільш частих, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює її перебіг. Розповсюдженість ГЕРХ серед хворих на БА складає 32-84%. Цитокіни відіграють головну роль в патогенезі БА. У хворих на БА спостерігається значне підвищення рівня ФНП- α , ІЛ-1 β та незначне підвищення протизапального ІЛ-10. ІГКС мають виражений протизапальний місцевий ефект, однак недостатньо впливають на медіатори запалення, які підтримують запальний процес в бронхах. Рекомендується призначати кверцетин хворим на БА з супутньою ГЕРХ для корекції цитокінового статусу, тим самим зменшення системної запальної реакції, зменшення бронхообструкції та покращення перебігу БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цитокіни, кверцетин.

Дана публікація виконана в межах кандидатської дисертації на тему «Особливості перебігу бронхіальної астми з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та оптимізація їх лікування».

Вступ

Бронхіальна астма (БА) належить до числа найбільш поширених хронічних запальних захворювань бронхолегеневої системи. Так, у США протягом останніх 10 років показник захворюваності на БА збільшився на 60% порівняно з 1980-ми рр., а в Європі кількість хворих на БА подвоїлася та досягла понад 30 млн осіб. Згідно з даними GINA, щороку через БА у світі гине 180 тис. людей [4].

Відповідно до останніх даних епідеміологічних досліджень, близько 5% громадян України мають таку патологію, хоча можна з упевненістю стверджувати, що поширеність БА в популяції нашої країни значно вища. В середньому в різних державах цей показник коливається від 0 до 30%, як у дорослих, так і у дітей [9].

Постійне зростання захворюваності, збільшення кількості тяжких форм, резистентних до лікування, відносно стабільні, незважаючи на досягнення терапії, показники смертності призводять до того, що БА залишається серйозною медичною і соціальною проблемою. Необхідний не тільки етіопатогенетичний підхід до терапії, а й пошук факторів, що сприяють розвитку і прогресуванню хвороби. Особливу важливість набуває вивчення супутньої патології, оцінка її зв'язку з основним захворюванням [4].

Поєднання БА із патологією травного тракту – одне з найбільш частих, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює її перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження [5]. Одним з найчастіших поєднань вважають поєднання БА з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Напади задухи, пов'язані з аспірацією шлункового вмісту, вперше описав Osler ще у 1892 році. В 1966 році Mendelson та Friedland запропонували термін "рефлюкс-індукована астма". А у 1988 році Mansfield і Stein довели зниження бронхіальної прохідності внаслідок печії [3].

На даний час в Монреальському консенсусі

(2006), керівництві GINA (2009) та дослідженні SICADA (2010) констатована висока розповсюдженість поєднаної патології: так, 32-84% хворих на БА страждають і від ГЕРХ. На думку більшості дослідників, поєднання патології бронхів та органів травної системи у хворих на хронічні бронхозапальні захворювання сприяє обтяженню їх клінічного перебігу [5]. Поєднання двох патологій негативно впливає на перебіг кожного захворювання окремо. Наявність ГЕРХ у хворих на БА супроводжується погіршенням контролю захворювання, підвищенням потреби використання інгаляційних лікарських засобів, погіршення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та зниженням якості життя [10,11].

У формуванні запалення у дихальних шляхах при БА бере участь значна кількість різних медіаторів. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок за деякими цитокінами, що відіграють провідну роль у розвитку запальної реакції. До них відносять інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та деякі інтерлейкіни: ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, яким надається важливе значення у розвитку і перебігу хронічних захворювань [5].

У виникненні бронхіальної обструкції, і як наслідок зниженні показників ФЗД та погіршенні перебігу захворювання, важливе значення посідає запальний процес в бронхах, який підтримується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів. Цитокіни відіграють головну роль в патогенезі БА. Так, наприклад, показано, що ІЛ-1 β , ІЛ-2, фактор стимулюючий колонії макрофагів - гранулоцитів (GM-CSF), інтерферон альфа (ІНФ- α), ФНП- α беруть участь у розвитку БА і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Внаслідок широкого спектру дії, ФНП- α значною мірою бере участь у патогенезі хронічного запалення і ремоделюванні дихальних шляхів. Як результат, ФНП- α відіграє істотну роль у патогенезі при гіперреактивності дихальних шляхів [1,8].

ІЛ-1 β в комбінації з іншими цитокінами є важливим медіатором у запальних реакціях. Він помітно активує метаболізм арахідонової кислоти, що є однією з ланок патогенезу БА. Виділення ІЛ-1 β індукується цитокінами, в тому числі і ФНП- α .

До протизапальних механізмів при БА відноситься локальна і системна дія ІЛ-10, яка спрямована на інгібування продукції прозапальних цитокінів. ІЛ-10 сприяє зниженню запальної активності медіаторів. Проте, як відомо з деяких літературних джерел, ранній період формування БА характеризується підвищенням рівня ІЛ-10, а пізній період – проявляється суттєвим зниженням його вмісту в крові [1].

Інгаляційні глюкокортикостероїди (іГКС) мають виражений протизапальний місцевий ефект при мінімальній системній активності, пригнічуючи запалення у бронхах, яке у хворих на БА, підтримується медіаторами запалення. Тому обґрунтованим є призначення безпечних препаратів для корекції системної запальної реакції.

Кверцетин є похідним флавону, у зв'язку із широким спектром біологічної дії та низькою токсичністю препарат давно привертав увагу дослідників. Найбільш важливими властивостями даного препарату є потужна антиоксидантна дія, гальмування активності ряду мембранозв'язаних ферментів (особливо ліпоксигеназ), модуляція рівня оксиду азоту в пошкоджених тканинах і крові, а також зниження активності поліморфно-ядерних нейтрофілів і макрофагів крові. Кверцетин стійко знижує рівень лейкотриєну C₄ і може стабілізувати мембрани кардіоміоцитів унаслідок інгібування процесів оксидантного стресу [2]. Він впливає на ферментативні системи, імунні та обмінні процеси в організмі [7]. Також кверцетин має супресивний вплив на нуклеарний фактор-каппа, який регулює експресію різних прозапальних цитокінів, завдяки чому він знижує продукцію ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, гістаміну опасистими клітинами і базофілами [6, 12].

Мета дослідження

підвищення ефективності лікування хворих на БА з супутньою ГЕРХ шляхом корекції цитокінового статусу з застосуванням кверцетину.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 50 хворих на БА II-III ступенів тяжкості. З них було 25 хворих на БА без супутньої патології та 25 хворих на БА з супутньою ГЕРХ. Вік пацієнтів коливався від 20 до 67 років, в середньому (42,6 $\pm$ 4,5) роки. За статтю всі обстежені розподілялись наступним чином: у групі хворих на БА без супутньої патології 16 осіб (64,0%) – жінки та 9 осіб (36,0%) – чоловіки; у групі хворих на БА з супутньою ГЕРХ - 15 осіб (60,0%) – чоловіки та 10 (40,0%) – жінки.

Діагноз БА виставляли на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007.

Стан функції зовнішнього дихання визначали за загальноприйнятими показниками за допомогою комп'ютерної спірографії.

Наявність ГЕРХ встановлювали шляхом опитування щодо наявності характерних типових симптомів – печії, відрижки кислим (регургітація) та за допомогою ФЕГДС (згідно наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 року) та 24-годинного внутрішньостравохідного рН-моніторингу.

Визначення ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 проводили на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostics Pasteur, France), із використанням наборів «Diacclone» (Франція) згідно методики виробника.

Всі хворі були поділені на 2 групи: I (n=25) – хворі на БА без супутньої патології та II (n=25) – хворі на БА з супутньою ГЕРХ. Пацієнти обох підгруп отримували препарати базової терапії БА рекомендовані наказом МОЗ України № 128. Окрім базового лікування БА всі обстежувані отримували кверцетин в дозі 1 г (1/2 чайної ложки) 2 рази на добу. Перші 5 днів хворі отримували розчинну форму кверцетину – корвітин, по 50 мг на 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, в/в краплинно, а далі пероральну – кверцетин. Для лікування ГЕРХ пацієнти обох груп отримували ІПП пантопразол у дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів та при потребі антациди. Для порівняння було обстежено групу практично здорових осіб (n=20).

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження був застосований варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel".

Результати дослідження

У всіх обстежених хворих були виявлені наступні симптоми: напади задухи різної тяжкості та тривалості, які турбували в різні періоди доби і провокувалися різноманітними факторами, задишка при фізичному навантаженні та у спокої, кашель сухий або з виділенням невеликої кількості густого слизистого мокротиння, закладеність носа, загальна слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності та розлади сну. В залежності від ступеня тяжкості захворювання ті чи інші симптоми проявлялись у більшій чи меншій мірі. Слід зауважити, що у хворих на БА з супутньою ГЕРХ клінічні прояви основного захворювання були більш вираженими, а саме: нічні напади задухи були частішими та більш інтенсивними, задишка спостерігалась при незначному фізичному навантаженні, а також у спокої, кашель турбував більше вночі та при горизонтальному положенні тіла.

При оцінці ФЗД за допомогою комп'ютерної спірографії спостерігалось погіршення показників у обох досліджуваних групах, особливо у групі з супутньою ГЕРХ (табл. 1).

Таблиця 1

Показники функції зовнішнього дихання у досліджуваних групах ($M \pm m$)

Показник%	Контроль (n = 20)	I група (n = 25)	II група (n = 25)
ФЖЄЛ	99,35±2,14	78,78±0,76*	73,32±0,65* ^о
ОФВ ₁	94,12±2,18	73,22±1,15*	67,26±0,95* ^о
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	94,74±1,23	92,94±1,27*	88,65±1,05*
МОШ ₂₅	89,31±2,09	43,25±1,21*	40,71±0,97*
МОШ ₅₀	86,11±2,47	49,57±1,27*	44,32±1,05* ^о
МОШ ₇₅	85,09±2,32	50,86±1,39*	47,19±1,47* ^о

Примітки: * – достовірність різниці між групами та контролем ($p < 0,05$);

^о – достовірність різниці показників з аналогічними в I групі ($p < 0,05$);

Як видно з таблиці 1.1 у I та II групах, відзначалось достовірне зниження всіх показників ФЗД відносно групи контролю. У II групі також спостерігалось достовірне зниження деяких показників відносно I групи, що свідчить про обтяжливий вплив ГЕРХ на перебіг БА, а саме на бронхооб-

струкцію при БА.

Для вивчення змін цитокінового профілю у обстежуваних пацієнтів ми визначали рівні ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 в сироватці крові. Отримані результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Дані дослідження рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові обстежуваних хворих ($M \pm m$)

Показник, пг/мл	Контроль (n = 20)	I група (n = 25)	II група (n = 25)
ФНП- α	25,29±2,39	204,45±11,69*	262,28±13,94*
ІЛ-1 β	8,31±0,34	31,1±2,24*	42,62±1,25*
ІЛ-10	5,36±0,35	12,27±0,56*	10,64±0,38*

Примітки: * – достовірність різниці показників між групами та контролем ($p < 0,001$).

Ми провели кореляційний аналіз між рівнем ФНП- α та показником ОФВ у хворих на БА та встановили, що між цими показниками існує сильний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,79$, $p < 0,01$). Це доводить важливу роль даного цитокіну у формуванні бронхообструктивного синдрому при БА. А його високий рівень у пацієнтів хворих на БА та ГЕРХ підтверджує негативний вплив супутньої патології на перебіг основного захворювання.

Рівень ІЛ-1 β був підвищеним у обох групах, у I – на 73,3%, а у II – на 80,5% ($p < 0,001$). Оскільки вироблення ІЛ-1 β індукується ФНП- α , то між ни-

ми існує прямий кореляційний зв'язок, який в даному випадку був сильним ($r = +0,77$, $p < 0,01$).

Результати обстеження показали достовірне підвищення рівня ІЛ-10 у всіх хворих у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Проведений нами кореляційний аналіз показав сильну зворотню залежність між ФНП- α та ІЛ-10 ($r = -0,82$, $p < 0,001$).

Після проведеного лікування у всіх хворих відзначалось зменшення клінічних симптомів захворювання та покращення показників ФЗД (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників ФЗД у хворих на БА та БА з супутньою ГЕРХ після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показник%	I група (n = 25)		II група (n = 25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФЖЄЛ	78,78±0,76	85,68±1,38*	73,32±0,65	81,36±1,59*
ОФВ ₁	73,22±1,15	83,76±1,06*	67,26±0,95	82,72±0,93*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	92,94±1,27	97,75±1,84	88,65±1,05	101,67±2,36*
МОШ ₂₅	43,25±1,21	64,68±3,1*	40,71±0,97	61,96±1,47*
МОШ ₅₀	49,57±1,27	59,48±3,26*	44,32±1,05	59,74±2,89*
МОШ ₇₅	50,86±1,39	58,6±2,28*	47,19±1,47	58,36±3,14*

Примітка: * – $p < 0,05$.

Оцінюючи результати проведеного лікування, ми виявили достовірне ($p < 0,05$) зростання всіх показників ФЗД у обох групах відносно показників до лікування.

Після проведеного лікування ми виявили позитивний вплив запропонованої терапії на рівень всіх досліджуваних цитокінів (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка змін рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові обстежуваних хворих після лікування ($M \pm m$)

Показник, пг/мл	I група (n = 25) до лікування	I група (n = 25) після лікування	II група (n = 25) до лікування	II група (n = 25) після лікування
ФНП- α	204,45±11,69	71,37±6,08*	262,28±13,94	100,35±4,2*
ІЛ-1 β	31,1±2,24	18,64±0,97*	42,62±1,25	13,96±0,95*
ІЛ-10	12,27±0,56	25,5±1,44*	10,64±0,38	25,37±1,62*

Примітки: * – $p < 0,001$.

Після проведеного лікування ми виявили по-

зитивний вплив запропонованої терапії на рівень

ФНП-α у всіх обстежених. Спостерігалось достовірне зниження ФНП-α у обох групах. У I групі рівень цього цитокіну знизився на 45,7%, у II – на 60,4% ($p < 0,001$). I групі спостерігалось зниження рівня ІЛ-1β на 48,2%, у II на – 66,9%. Хоча отримані результати й не досягли рівня показників контрольної групи, але вони були достовірно ($p < 0,001$) кращими відносно показників до лікування.

При вивченні рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, ми виявили його достовірне ($p < 0,001$) підвищення у пацієнтів з БА та з БА та супутньою ГЕРХ, що свідчить про активацію захисних імунних механізмів під впливом проведеного лікування. У I групі його рівень зріс у 2,1 раз, а в II – у 2,4 раз ($p < 0,001$).

Висновки

1. Додавання кверцетину до БТ сприяло зменшенню обструктивного синдрому, відповідно покращенню ФЗД та тривалому збереженню показників ФЗД на близькому до норми рівні, особливо у хворих з супутньою патологією.

2. Застосування кверцетину у хворих на БА та на БА з супутньою ГЕРХ сприяє зменшенню системної запальної реакції шляхом зниження рівня прозапальних та підвищення протизапальних цитокінів та допомагає зберегти рівновагу між ними.

Література

1. Геренг Е. А. Молекулярные маркеры воспаления в бронхиальном содержимом при различных фенотипах тяжелой брон-

хиальной астмы / Е. А. Геренг [та ін.] // Бюлетень сибирской медицины. – 2011. – №3. – С.24-29.

2. Пархоменко О.М. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевасією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю / О.М. Пархоменко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2010. – № 4(78) VII/VIII. – С.34-37.
3. Перцева Т.О. Роль гастроэзофагеального рефлюкса в патогенезі бронхіальної астми та підходи до лікування / Т.О. Перцева, Т.В. Кіреєва, В.Л. Тельнов // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2, дополнение. – С.33-37.
4. Плешко Р.И. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности / Р.И. Плешко, Л.М. Огородова, И.В. Суходоло // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С.60-63.
5. Победьонна Г.П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г.П. Победьонна, О.Г. Солоня // Вісник Сумського державного університету. Серія медицина. – 2007. – №2. – С.86-94.
6. Фадеева Г.А. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням / Г.А. Фадеева // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – Т.1, №2. – С.162-167.
7. Чекман І.С. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, Н.О. Дацюк, О.М. Лук'янова // Ліки України. – 2008. – № 6 (122). – С. 76-81.
8. Ячник А.И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению / А.И. Ячник, Г.П. Победьонна // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – №1. – С.60-62.
9. Zivkovic Zorica. Загострення бронхіальної астми: причини розвитку, імунопатогенез, клініка і лікування гострого нападу / Zorica Zivkovic // Внутрішня медицина. – 2007. – № 3. – С.89-100.
10. Gibson P. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement / P. Gibson, A.B. Chang, N.J. Glasgow // Med. J. Aust. – 2010. – V. 192. – P.265-271.
11. Maher M. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease / M. Maher, A.A. Darwish // Saud. J. Gastroenterol. – 2010. – V. 16. – P.84-89.
12. Park H. Flavonoids inhibit histamine release and expression of pro-inflammatory cytokines in mast cell / H. Park [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2008. – V. 31, №10. – P.1303-1311.

Реферат

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Попадинец И.Р., Яцишин Р.И.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цитокины, кверцетин.

БА - проблема мирового масштаба, так как в последнее время распространенность этого заболевания существенно возросла во многих регионах мира. Сочетание БА с патологией пищеварительного тракта - одно из наиболее частых, клинически разнообразных и тяжелых, которое затрудняет ее течение. Распространенность ГЭРБ среди больных БА составляет 32-84%. Цитокины играют главную роль в патогенезе БА. У больных БА наблюдается значительное повышение уровня ФНО-α, ИЛ-1β и незначительное повышение противовоспалительного ИЛ-10. ИГКС обладают выраженным противовоспалительным местным эффектом, однако недостаточно влияют на медиаторы воспаления, которые поддерживают воспалительный процесс в бронхах. Рекомендуются назначать кверцетин больным БА с сопутствующей ГЭРБ для коррекции цитокинового статуса, тем самым уменьшения системной воспалительной реакции, уменьшения бронхообструкции и улучшения течения БА.

Summary

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF QUERCETIN IN PATIENTS WITH ASTHMA AND CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Popadynets I.R., Yatsyshyn R.I.

Keywords: asthma, gastroesophageal reflux disease, cytokines, quercetin.

Introduction. Asthma is a global problem and recently the prevalence of this disease has increased dramatically worldwide. The combination of bronchial asthma (BA) and pathology of the digestive tract is one of the most common, clinically diverse and difficult, as this complicates its course. One of the most common combinations is a combination of BA and gastroesophageal reflux disease (GERD). The prevalence of GERD among patients with asthma makes up 32-84%. The presence of GERD in patients with asthma is accompanied by deterioration of disease control, increased demand in applying inhalation drugs, deterioration of lung function and reduced quality of life.

In the formation of inflammation within the airways in asthma a large number of different mediators are involved. Cytokines play a major role in the BA pathogenesis. These include interferon-γ, TNF-α and several

interleukins : IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, which are of great significance in the development and course of the chronic diseases. TNF- α plays a significant role in the pathogenesis of airway hyper-reactivity. IL-1 β in combination with other cytokines is an important mediator of inflammatory reactions, its release is induced by cytokines, including TNF- α . For anti-inflammatory mechanisms in asthma related local and systemic effects of IL-10, which is aimed to inhibit the production of proinflammatory cytokines. IL-10 reduces the inflammatory activity of mediators.

Inhaled steroids do not produce sufficient effect on systemic inflammation in the bronchi, which is supported by mediators of inflammation. Patients with asthma is recommended to additionally appoint quercetin, which has a suppressive effect on nuclear factor-kappa, which regulates the expression of various proinflammatory cytokines, thus it reduces the production of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8.

Objective: improve the treatment of patients with asthma with concomitant GERD by correcting cytokine status using quercetin

Materials and Methods. We examined 50 patients with asthma II-III degree. Among them 25 patients had asthma and 25 patients had asthma and concomitant GERD. The age of patients ranged from 20 to 67 years (an average age was $42,6 \pm 4,5$ years).

All patients were conducted general clinical examination, spirometry, 24 hour esophageal pH metry. Determination of TNF- α , IL-1 β and IL-10 was performed by ELISA.

All patients were divided into 2 groups: I (n = 25) – patients with asthma and II (n = 25) – patients with asthma with concomitant GERD. I group took basic treatment of asthma, group II basic treatment of asthma and quercetin at a dose of 1 g 2 times a day.

Results. In patients with asthma with concomitant GERD observed a significant ($p < 0.001$) increase in proinflammatory cytokines TNF- α at 10.4 times, IL-1 β – in 5.1 times. Since TNF- α induced the production of IL-1 β , then between them there is a direct correlation ($r = +0,77$, $p < .01$). The level of anti-inflammatory IL-10 was increased slightly – by 2 times. Correlation analysis showed a strong inverse relationship between TNF- α and IL-10 ($r = -0,82$, $p < 0.001$).

After treatment all patients showed reduced clinical symptoms and improvement of lung function. After treatment with quercetin levels of proinflammatory cytokines decreased. The level of TNF- α decreased by 60.4 %. The level of IL-1 β decreased by 66.9%. Also we noticed increased IL-10 in 2.4 times.

Conclusions. It is recommended to prescribe quercetin for patients with BA and concomitant GERD. This reduces obstructive syndrome and improves lung function. The use of quercetin in patients with asthma and concomitant GERD reduces systemic inflammatory response by reducing pro-inflammatory cytokines and increasing anti-inflammatory and helps to maintain a balance between them.

УДК: 616.98+616.24-002]-07

Прийменко Н.О.

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГРИПУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ ГРИП-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою цього дослідження було вивчити поширеність та оцінити вплив поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 на перебіг грип-асоційованої пневмонії. В групу здорових осіб увійшли 148 мешканців Полтавської області та 46 хворих на грип ускладнений пневмонією. Встановлено високу частоту поширеності мутантної алелі 299Gly гену TLR-4 та мутантного гомозиготного генотипу Phe/Phe TLR-3, гетерозиготного Asp/Gly TLR-4 і поєднання мутантних гомозиготів (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 із мутаціями в гені TLR-2 і TLR-4 серед хворих на грип ускладнений пневмонією у порівнянні з групою здорових осіб полтавської популяції. Показано, що підвищений ризик розвитку вірусної пневмонії при грипі мають особи з мутантними генотипами TLR-3 Leu412Phe, Phe412Phe та комбінацією мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4. Отримані результати свідчать, що сприйнятливість до інфекційних агентів є генетично детермінованою, а поліморфізм генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 дозволяють розглядати в якості прогностичних маркерів розвитку тяжких та ускладнених форм грипу.

Ключові слова: грип, пневмонія, генотип, поліморфізм, ген.

Найбільша кількість летальних випадків при грипі пов'язана не безпосередньо з цим захворюванням, а з ускладненнями, провідне місце (80-90%) серед яких займають пневмонії [1]. Відомо, що індивідуальна сприйнятливості організму до інфекцій визначається патогенністю мік-

роорганізму, факторами навколишнього середовища та станом імунної системи. Саме вроджена імунна система відіграє вирішальну роль у первинному захисті організму від патогенів, розпізнавання яких покладено на сімейство рецепторів Toll-like (TLR). Збудження TLR під час інфі-