

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
і.м. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

МОГИЛЕНЕЦЬ ОЛЕНА ІВАНІВНА

УДК: 616.2-002-022-036.1:612.017.1]-085

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ
У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор МАЛИЙ ВАСИЛЬ ПАНТЕЛІЙОВИЧ, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

кандидат медичних наук, доцент ПЕЧІНКА АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться “_____” _____ 2007 року о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” за адресою: 01015, м. Київ, вул. Січневого повстання, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий “_____” _____ 2007 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

О.Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Грип та ГРЗ є найбільш розповсюдженими інфекційними хворобами, які мають важливе медичне, соціальне та економічне значення і реєструються в усіх країнах світу. За даними ВООЗ в останні роки зберігається тенденція до постійного зростання рівня захворюваності на ці інфекції. В Україні грип та інші ГРЗ щорічно вражають від 10 до 14 млн осіб, що складає 25-30% всієї і близько 75-90% інфекційної захворюваності в країні (Щербинська А.М., Руденко А.О., 1997; Крамарев С.А., 2004; Печінка А.М., Шкурба А.В., 2005).

За даними Ж.І. Возіанової (2000), А.М. Печінки, А.В. Шкурби (2005, 2006), кожна людина 5-6 разів на рік хворіє на ГРЗ, сумарна непрацездатність через хвороби цієї групи забирає в людини 1 рік життя. Економічний збиток тільки від грипу становить близько 400 млн. гривень на рік. До цього слід додати соціальне значення грипу та інших ГРЗ, їх вплив на підвищення загальної смертності внаслідок ураження осіб похилого віку, а також дітей та осіб з різними хронічними хворобами (Возіанова Ж.І., 2000; Малий В.П. та ін., 2006).

Як відомо, збудниками ГРЗ можуть бути понад 200 вірусів (у міжепідемічний період на грип припадає лише 12-15% всіх випадків), мікоплазми, хламідії та бактерії (Лобзин Ю.В., Львов Н.И., 2001). Відмічене зростання ролі мікст-інфекцій у розвитку ГРЗ (Ершов Ф.И. и др., 2004). Поліетіологічність робить малоймовірною можливість широкого використання методів специфічної діагностики, що не дозволяє виявити справжній рівень поширеності невірусних ГРЗ, зменшує можливості їх цілеспрямованої профілактики, терапії та прогнозу (Руденко А.О., 2002).

Для багатьох респіраторних вірусів встановлено факт персистенції, що практично унеможлиблює їх ліквідацію в людській популяції (Фролов А.Ф. и др., 1985). Виділення від людей вірусів, які не властиві людині (SARS, вірус грипу А(Н5N1)), нагадало, що респіраторні вірусні інфекції вимагають до себе щонайбільшої уваги (Покровский В.И. и др., 2003). Звертає увагу особлива патогенність цих вірусів (Seo S.H. et al., 2002). Питання про те, чи зможе вірус грипу А(Н5N1) викликати пандемію, залишається відкритим (Волос Б.Е., Козько В.Н., Бондаренко А.В., 2006).

Кількість ускладнень грипу та ГРЗ (основними з яких є пневмонії, менінгоенцефаліти, полірадикулоневрити тощо), особливо в епідемічні періоди, може сягати 20-30%. Основною причиною їх розвитку вважають порушення різних ланок специфічного імунітету та неспецифічної резистентності (Руденко А.О., 2002; Исаков В.А., 2002). Зменшення кількості ускладнень та покращення наслідків ГРЗ знаходиться в прямій залежності від адекватного та своєчасно призначеного лікування. Застосування етіотропних лікарських засобів забезпечує елімінацію збудника та епідеміологічну безпеку хворого. Одними із основних препаратів

вибору стають інтерферони та їх індуктори, які мають широкий спектр етіотропної активності в поєднанні з вираженим імуномодулюючим ефектом (Возианова Ж.И. и др., 2004; Крамарев С.А., 2004; Андрейчин М.А., Москалюк В.Д., 2007).

На сьогоднішній день результати багаторічних пошуків етіотропних препаратів, які ефективні для лікування ГРЗ, можна назвати незначними. Маловивченими й актуальними залишаються питання дозування цих препаратів, переваги та недоліки різних шляхів введення їх в організм людини, оптимальні терміни тривалості лікування, характер та інтенсивність імунної відповіді (Руденко А.А. и др., 1998; Лобзин Ю.В., 2001; Москалюк В.Д., 2002).

В останні роки відкриття цитокінів і вивчення їх ролі в патогенезі захворювань визначили пріоритети їх дослідження при різній патології, у тому числі при респіраторних інфекціях. Однак слід відзначити малочисленність даних, які стосуються вивчення інтерференового статусу та вмісту цитокінів при грипозній інфекції та ГРЗ, їх суперечливість.

На думку Ж.І. Возіанової (2000), А.О. Руденко (2002), до сих пір не вирішена більша частина принципів аспектів проблеми ГРЗ у науковому, методичному та практичному плані.

Отже, проблема вивчення грипу та ГРЗ є актуальною, з'ясування імунологічних аспектів – перспективним, а пошук нових доступних та більш ефективних методів лікування – необхідним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківського державного медичного університету “Вивчення стану компенсаторних механізмів адаптації до інфекційного процесу, патогенетичне обґрунтування застосування, удосконалення медикаментозних і немедикаментозних засобів лікування хвороб, що викликаються бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними та вірусними асоціаціями при їх гострому та затяжному перебігу”, № державної реєстрації 01980002614.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ГРЗ з урахуванням клініко-лабораторних та імунологічних даних.

Задачі дослідження:

1. Вивчити епідеміологічні особливості та етіологічну структуру ГРЗ в Харківській області, з'ясувати роль *M. pneumoniae* в їх розвитку.
2. Дослідити клініко-лабораторні, у тому числі інтегральні гематологічні, показники у хворих на ГРЗ.
3. Вивчити динаміку імунологічних показників (α -ІФН, ІЛ-2) у хворих на ГРЗ, оцінити їх діагностичне та прогностичне значення.
4. Обґрунтувати застосування та оцінити ефективність нового вітчизняного індуктору ендogenous інтерферону Аміксину ІС (ВАТ «Інтерхім», Одеса) в

лікуванні хворих на ГРЗ з урахуванням його впливу на стан клініко-імунологічних показників порівняно з базисною терапією.

Об'єкт дослідження. Хворі на гострі респіраторні захворювання.

Предмет дослідження. Етіологічна структура ГРЗ. Клінічні особливості перебігу ГРЗ в залежності від етіологічного чинника. Стан імунологічних, лабораторних, у тому числі інтегральних гематологічних, показників. Вплив застосованих способів лікування на клінічні та імунологічні показники.

Методи дослідження. У роботі використано загальноприйняті клінічні, лабораторні, імунологічні, серологічні, інструментальні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Установлено, що епідеміологічна ситуація в Харківській області протягом 2003-2005 рр. характеризувалася сезонним підйомом захворюваності на ГРЗ, низькою питомою вагою грипу, поліетіологічністю збудників. Серед ГРЗ, етіологію яких вдалося розшифрувати, найбільш часто зустрічалися ті, що викликані вірусом ПГ. У 10,51% обстежених пацієнтів одночасно були виявлені антигени 2 або 3 вірусів, тобто в них не можна виключити розвиток мікст-форм вірусної інфекції. 28,36% обстежених виявилися серопозитивними щодо *M. pneumoniae*.

У роботі наведено дані, що характеризують стан клінічних, лабораторних, у тому числі інтегральних гематологічних, імунологічних показників у хворих на ГРЗ в залежності від етіології та наявності ускладнень.

На основі аналізу клініко-імунологічних даних встановлено, що клінічна картина при одночасному виявленні вірусів ГрВ та ПГ достовірно не відрізняється від такої при моноінфекціях, які викликані вірусами ГрВ та ПГ, однак характеризується тенденцією до тривалішого зберігання основних симптомів і захворювання в цілому, більш частого розвитку ускладнень. ГРЗ у хворих, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*, характеризуються гострим початком захворювання з вираженими ознаками інтоксикації, тенденцією до частішої наявності бронхіту, більш тривалого зберігання основних симптомів, достовірно довшим терміном перебування хворих у стаціонарі.

Проведене поглиблене вивчення інтегральних гематологічних показників у хворих на ГРЗ. Встановлено, що ІПП відбивають наявність та інтенсивність інтоксикації у хворих на ГРЗ та можуть бути використаними для ранньої діагностики НП та інших бактеріальних ускладнень.

Виявлено наявність зв'язків між етіологією, тривалістю захворювання та вмістом α -ІФН та ІЛ-2 в сироватці крові хворих на грип та ГРЗ.

Доведено терапевтичну ефективність нового вітчизняного синтетичного індуктору ендогенного інтерферону Аміксину ІС та обґрунтовано доцільність його застосування в лікуванні хворих на ГРЗ. Виявлено, що терапія Аміксином ІС має інтерферогенну дію, сприяє нормалізації вмісту ІЛ-2 в сироватці крові, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, не викликає при цьому будь-яких побічних реакцій.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ГРЗ, що передбачає застосування в комплексній терапії нового вітчизняного синтетичного індуктору ендogenous інтерферону Аміксину ІС.

Рекомендовано діагностичний критерій наявності ускладнень у хворих на ГРЗ в ранні строки захворювання, який полягає у визначенні коефіцієнта ускладнень (КУ) за даними лейкограми та обчислюється за формулою: $KY = K_{л} \times K_{п} \times K_{ш}$, де $K_{л}$ – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, $K_{ш}$ – поправочний коефіцієнт на ШОЕ, $K_{п}$ – поправочний коефіцієнт на кількість паличкоядерних клітин. КУ 1,2 та вище вказує на ймовірність наявності НП або іншого бактеріального ускладнення.

Запропоновано визначення вмісту ІЛ-2 в динаміці для контролю ефективності етіотропної терапії ускладнених та неускладнених форм ГРЗ.

Рекомендовано прогностичний критерій тривалості перебігу ГРЗ, який передбачає визначення на початку захворювання вмісту α -ІФН у сироватці крові (при відсутності α -ІФН в сироватці крові на початку захворювання прогнозують триваліший перебіг хвороби).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний процес Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська та в навчальний процес у Харківському державному медичному університеті й у Дніпропетровській державній медичній академії.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано літературу з досліджуваної проблеми, проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, виконано клінічні та імунологічні дослідження, здійснено статистичну обробку, аналіз, інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів, написано всі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення результатів досліджень висвітлено та викладено у формі доповідей на міжвузівських конференціях молодих вчених ХДМУ “Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2006, 2007 рр.), VI з’їзді паразитологів України з міжнародною участю (Харків, 11-13 жовтня 2006 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) молодих вчених і спеціалістів “Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині” (Харків, 20 жовтня 2006 р.), засіданнях Харківського суспільства інфекціоністів (2005-2006 рр.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 друкованих праць, з них – 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України; 1 деклараційний патент України на корисну модель “Спосіб лікування хворих на гострі респіраторні захворювання”; 1 стаття в газеті, 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена за загальноприйнятою формою на 151 сторінці машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів,

висновків та практичних рекомендацій. Бібліографія включає 215 літературних джерел, із них кирилицею – 160, латиницею – 55. Робота містить 11 таблиць, 20 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проводилося на кафедрі інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету та клінічній базі кафедри – Обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Харкова.

Робота виконувалася в два етапи. На першому етапі проводивсь аналіз захворюваності на грип та ГРЗ у Харківській області протягом 2003-2005 рр. за даними обласної санітарно-епідеміологічної станції. Крім того, вивчалася етіологічна структура ГРЗ серед хворих, які були госпіталізовані в ОКІЛ у період сезонного підйому захворюваності на ці інфекції. Об'єктом дослідження стали 799 хворих на ГРЗ, у яких у реакції імуофлюоресценції (РІФ) та реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) визначалися відповідно антигени та антитіла до вірусів грипу А та В, парагрипу, респіраторно-синцитійного (РС) та аденовірусу. З метою визначення ролі *M. pneumoniae* в розвитку ГРЗ у 268 хворих методом ІФА з використанням діагностичних тест-систем «МикопневмоСкрин» (НИАРМЕДИК ПЛЮС, Росія) визначали наявність антитіл класів IgM та IgG до цього збудника. Матеріалом дослідження для РІФ був слиз із носоглотки, для РГГА та ІФА – сироватка крові.

На другому етапі проводилося клініко-імунологічне обстеження хворих на грип та ГРЗ, які були госпіталізовані в ОКІЛ. Усього під спостереженням перебували 196 хворих. Серед обстежених чоловіків було 120 (61,22%), жінок – 76 (38,78%). Середній вік хворих на ГРЗ склав $26,58 \pm 1,0$ років.

Більшість хворих мала необтяжений преморбідний фон. Супутня патологія була наявна в 34 (17,35%) пацієнтів і представлена здебільшого хронічним гастритом, тонзилітом, хронічним бронхітом.

Діагноз встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів додаткових лабораторних та інструментальних методів досліджень згідно загальноприйнятих у клінічній практиці критеріїв; підтверджували методами РІФ, РГГА, ІФА. Більшість хворих була обстежена лише в РІФ, враховуючи досить високу специфічність і чутливість цього методу, а також короткочасність перебування хворих у стаціонарі, що не дозволяло дотримуватися необхідного інтервалу для дослідження парних сироваток. Заключний діагноз включав етіологію захворювання, клінічну форму та тяжкість, наявність (відсутність) ускладнень, супутні захворювання.

Згідно із задачами дослідження, визначали ІПП: лейкоцитарний індекс (ЛІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфу (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації 2 (ЛІІ 2), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ), індекс

співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ЛШОЕ), загальний індекс (ЗІ), індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), які обчислювали на підставі характеристик периферійної крові та значень ШОЕ, використовуючи математичні формули (Чистякова Г.Н. и соавт., 2005).

Дослідження вмісту сироваткового α -ІФН та ІЛ-2 проводили методом ІФА за допомогою комерційних тест-систем (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Росія) при надходженні хворих до стаціонару, що відповідало гострому періоду хвороби, і на тлі терапії (період ранньої реконвалесценції). Аналізи проводили у відповідності до інструкції фірми-виготвлювача тест-систем.

Залежно від проведеного лікування хворих на ГРЗ було поділено на 2 групи. До основної групи увійшли 32 пацієнти, які в комплексі терапії отримували вітчизняний індуктор інтерферону з широким спектром етіотропної та імуномодулюючої активності Аміксин ІС. Критеріями включення були: вік пацієнтів від 18 до 60 років, термін надходження до стаціонару не пізніше третьої-четвертої доби захворювання, наявність виражених інтоксикаційних та катаральних явищ, отримання згоди хворого на участь у дослідженні. Критеріями виключення відповідно були: наявність вагітності або лактації, наявність тяжких захворювань серцево-судинної або легеневої системи, уживання інших індукторів ендogenous ІФН на момент проведення дослідження, вказівка хворих на попереднє проведення вакцинації проти грипу. Аміксин ІС призначався перорально по 0,125 г 1 раз на добу після їжі в 1-й, 2-й, 4-й, при необхідності – 6-й дні від початку лікування.

Контрольну групу склали 39 хворих, що отримували лише патогенетичне та симптоматичне лікування.

За віком, статтю, строками надходження до стаціонару, наявністю ускладнень, клінічними проявами до початку терапії групи були репрезентативними, що дозволило об'єктивно оцінити терапевтичну ефективність терапії Аміксином ІС у хворих на ГРЗ.

Ефективність проведеної терапії оцінювали на підставі вивчення динаміки клініко-імунологічних показників.

Статистичний аналіз даних, що були отримані, проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюденту (у тому числі й оцінку точності середньої в «малій вибірці»), критерію згоди (хі-квадрат Пірсона), коефіцієнту кореляції r . Обчислення проводили на ІВМ РС з використанням таблиць Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Епідеміологічні особливості та етіологічна структура ГРЗ в Харківській області. Проведений аналіз показав, що протягом 3 років епідеміологічна ситуація в Харківській області характеризувалася сезонним підйомом захворюваності на грип та ГРЗ, низькою питомою вагою грипу в структурі ГРЗ (не перевищувала 1,84%) (рис. 1). При обстеженні хворих, які були госпіталізовані в ОКІЛ м. Харкова в період сезонного зростання захворюваності на

респіраторні інфекції протягом 2003-2005 рр., вірусна етіологія була підтверджена в 426 пацієнтів, що склало 53,32%. Найбільш часто знаходили антиген вірусу ПГ – у 246 (30,79%) обстежених. Антиген вірусу грипу А був виявлений у 22 (2,75%) хворих, ГрВ – у 42 (5,26%), аденовірусу – у 18 (2,25%), РС-вірусу – у 14 (1,75%) обстежених. Доля грипу в структурі ГРЗ госпіталізованих хворих становила близько 8%. У 84 (10,51%) пацієнтів одночасно було виявлено антигени 2 або 3 вірусів, тобто в них не можна виключити розвиток мікст-форм вірусної інфекції (рис. 2). Серед тих випадків, коли етіологію було встановлено, цей показник становив 19,72%. Найбільш часто зустрічалися асоціації вірусу ПГ з іншими вірусами (90%). Слід зазначити, що майже в 47% обстежених не вдалося встановити вірусну етіологію в РІФ з використанням найбільш поширених діагностиків.

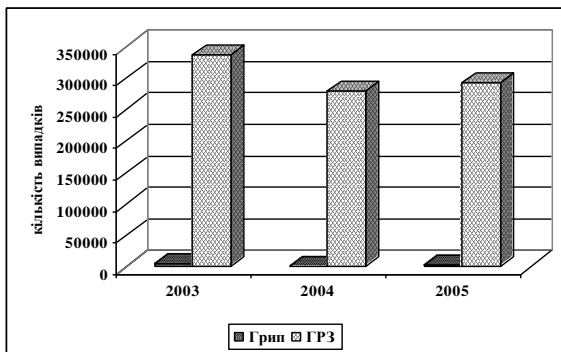


Рис. 1. Захворюваність на грип та ГРЗ в Харківській області протягом 2003-2005 рр.

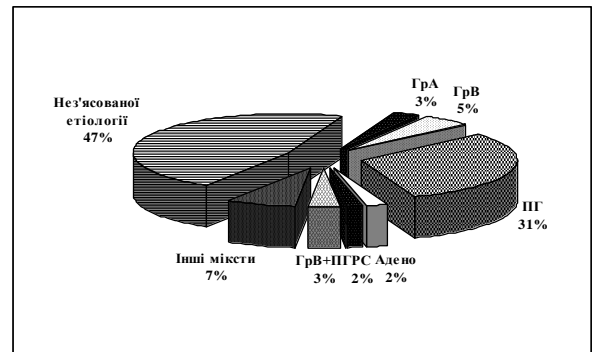


Рис. 2. Етіологічна структура ГРЗ серед госпіталізованих хворих за даними РІФ

При обстеженні на наявність антитіл до антигенів *M. pneumoniae* серопозитивними виявились 76 хворих, що склало 28,36% обстежених.

Отже, поліетіологічність, низька питома вага грипу в структурі ГРЗ, високий відсоток ГРЗ з невизначеною етіологією диктують необхідність застосування препаратів з широким спектром етіотропної активності, до яких відносяться індуктори інтерферону (Аміксин ІС, арбідол, циклоферон та ін.).

Особливості клінічного перебігу ГРЗ в залежності від етіології. Відомо, що успіх лікування залежить від своєчасного призначення адекватної етіотропної терапії. Однак прояви грипу та ГРЗ, які викликані іншими збудниками, бувають настільки близькими, що встановити етіологічний діагноз захворювання за клінічними даними надзвичайно складно (Лобзин Ю.В. и др., 1998). Крім того, неабияку роль у розвитку ГРЗ відіграють мікст-форми, а закономірності взаємодії збудників між собою залишаються недостатньо з'ясованими (Железнікова Г.Ф., 1995; Ершов Ф.И. и др., 2004). Виходячи з цього, ми дослідили особливості перебігу змішаних ГРЗ. У зв'язку з тим, що серед етіологічних чинників в обстежених нами хворих превалювали віруси ПГ, ГрВ, а в разі одночасного виявлення на слизових оболонках декількох вірусів – ГрВ та ПГ, ми порівняли клінічний перебіг саме в цих хворих.

Під спостереженням перебували 103 хворих на ГРВІ. Залежно від етіології хворих поділили на три групи. До 1-ої групи ввійшли 33 хворих на ГрВ, до 2-ої – 48

хворих на ПГ, до 3-ої – 22 хворих, у яких одночасно були виявлені віруси ГрВ та ПГ (далі – ГрВ+ПГ). У 6 (18,18%) хворих 1-ої групи, у 8 (16,67%) 2-ої, у 6 (27,27%) 3-ої захворювання було ускладнене НП, що було підтверджено рентгенологічно. У 2 хворих 2-ої та 1 хворого 3-ої групи розвився гайморит. Таким чином, загальна кількість ускладнень склала 18,18%, 20,83% та 31,82% відповідно та була більшою в третій групі. Але різниця не була достовірною ($p>0,05$).

Було встановлено, що випадки захворювань на ГрВ, ПГ та ГрВ+ПГ частіше зустрічалися у хворих молодого віку. Більш схильними до цих інфекцій були чоловіки. Кількість чоловіків у групі хворих на ГрВ+ПГ була достовірно вищою, ніж в інших двох групах. Хворі на ПГ та ГрВ+ПГ пізніше зверталися до стаціонару, ніж хворі на ГрВ. Хворі, у яких одночасно були виявлені віруси ГрВ та ПГ, частіше вказували на наявність контакту з хворими на ГРЗ.

Клінічна картина при неускладненому перебігу в усіх групах характеризувалася гострим початком захворювання з наявністю симптомів інтоксикації та катаральних явищ (табл. 1).

Таблиця 1

Частота основних клінічних симптомів у хворих на ГрВ, ПГ, ГрВ+ПГ

Симптоми	Групи хворих					
	ГрВ (n=27)		ПГ (n=38)		ГрВ+ПГ (n=15)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температурна реакція	27	100	38	100	15	100
Температура тіла вища за 39°C	10	37,04 ²	7	18,42 ¹	3	20
Загальна слабкість	27	100	38	100	15	100
Головний біль	18	66,67	19	50	9	60
Остуда	10	37,04	9	23,68	5	33,33
Ломота	11	40,74 ²	8	21,05 ¹	5	33,33
Біль в очних яблуках	6	22,22	4	10,53	3	20
Риніт	22	81,48	31	81,58	14	93,33
Біль у горлі	17	62,96	18	43,37	7	46,67
Дертя в горлі	13	48,15 ²	28	73,68 ¹	9	60
Осиплість голосу	2	7,41	7	18,42	1	6,67
Біль за грудиною	5	18,52	3	7,89	2	13,33
Кашель	24	88,89	34	89,47	12	80
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	26	96,3	37	97,37	14	93,33
“Зернистість” задньої стінки глотки	8	29,63 ²	22	57,89 ¹³	4	26,67 ²
Ін’єкція судин склер	7	25,93	7	18,42	3	20
Гіперемія обличчя	3	11,11	2	5,26	1	6,67
Жорстке дихання	24	88,89	33	86,84	14	93,33
Сухі хрипи	12	44,44	15	39,47	5	33,33

Примітка: ⁻¹⁻ – різниця достовірна ($p<0,05$) з групою хворих на ГрВ; ⁻²⁻ – на ПГ; ⁻³⁻ – на ГрВ+ПГ

За захворювання мали легкий та середньотяжкий перебіг. Симптоми інтоксикації були більш виражені у хворих на ГрВ, прояви катарального синдрому – у пацієнтів з

ПГ. При одночасному виявленні обох вірусів клінічна картина за частотою переважної кількості ознак інтоксикації та проявів катарального синдрому достовірно не відрізнялася від клініки як ГрВ, так і ПГ, однак була більш схожою на клініку ГрВ. У всіх трьох групах у більшості випадків синдромально захворювання проявлялися ураженням дихальних шляхів на декількох рівнях і найчастіше перебігали у вигляді ринофаринготрахеїту та ринофаринготрахеобронхіту.

Достовірних відмінностей з боку клінічних аналізів крові в групах, що порівнювалися, не було встановлено.

Виявлено, що у хворих на ГрВ+ПГ спостерігалася тенденція до тривалішого зберігання підвищення температури тіла, загальної слабкості, головного болю, риніту, дертя в горлі, кашлю, ніж при наявності одного з вірусів (табл. 2). ПГ також характеризувався тенденцією до довшого зберігання основних симптомів у порівнянні з ГрВ. За тривалістю основних ознак інтоксикації, кашлю, наявності жорсткого дихання перебіг ГрВ+ПГ був більш близьким до ПГ. Достовірної різниці між групами встановлено не було.

Таблиця 2

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГрВ, ПГ, ГрВ+ПГ (дні)

Симптоми	Тривалість, М±m		
	ГрВ (n=27)	ПГ (n=38)	ГрВ+ПГ (n=15)
Температурна реакція	4,52±0,31	4,87±0,31	4,96±0,53
Температура тіла вища за 39°C	2±0,35	1,58±0,24	1,5±0,71
Загальна слабкість	5,52±0,55	6,13±0,56	6,43±0,79
Головний біль	2,06±0,33	2,4±0,38	2,75±0,48
Ломота	1,73±0,32	2,38±0,81	2,33±0,82
Риніт	5,36±0,4	4,6±0,55	6,14±0,83
Біль у горлі	3,06±0,53	3,24±0,63	2,67±0,46
Дертя в горлі	3,08±1,1	3,08±0,57	3,44±0,77
Кашель	6,67±0,62	8,74±0,87	9,25±1,62
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	5,23±0,52	6,38±0,56	5,92±0,78
“Зернистість” задньої стінки глотки	1,5±0,29	2,64±0,61	1,5±0,33
Жорстке дихання	5,83±0,65	7,64±0,81	7,08±1,18
Сухі хрипи	2,5±0,69	5,59±1,2	2,4±1,3

Тривалість перебування в стаціонарі хворих на ГрВ+ПГ становила 11,05±1,33 ліжко-днів і була довшою ($p>0,05$), ніж при ГрВ (8,7±0,8 ліжко-днів) та ПГ (10,5±0,8 ліжко-днів).

Таким чином, клініка ГрВ+ПГ достовірно не відрізнялася від моноінфекцій, які викликані вірусами ГрВ та ПГ, однак характеризувалася тенденцією до тривалішого зберігання основних симптомів і захворювання в цілому, більш частого розвитку ускладнень. Враховуючи вищезазначені особливості перебігу ГРВІ при одночасній наявності вірусів ГрВ та ПГ, можна припустити, що в ряді випадків мали

місце мікст-форми. У разі виникнення останніх клінічна картина, очевидно, більшою мірою зумовлена впливом вірусу ГрВ, а тривалість симптомів – вірусу ПГ.

Ураховуючи той факт, що майже в третини обстежених були виявлені антитіла до *M. pneumoniae*, ми дослідили особливості перебігу ГРЗ у цих хворих (табл. 3).

Під спостереженням перебували 122 хворих на ГРЗ. До 1-ої групи увійшли 58 хворих, у яких було виявлено антитіла до *M. pneumoniae* (серед них – 34 (58,62%) хворих на ГРЗ з неускладненим перебігом і 24 (41,38%) хворих на ГРЗ, які були ускладнені НП), до 2-ої – 64 пацієнти з відсутністю останніх (39 (60,94%) хворих з неускладненим перебігом і 25 (39,06%) хворих на ГРЗ, ускладнені НП). Тобто групи були репрезентативними за наявністю ускладнень ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Частота основних клінічних симптомів у хворих серопозитивних (1 група) та серонегативних (2 група) щодо *M. pneumoniae*

Симптоми	Групи хворих			
	1 група (n=58)		2 група (n=64)	
	абс.	%	абс.	%
Температурна реакція	58	100	64	100
Загальна слабкість	58	100	64	100
Головний біль	40	68,97	36	56,25
Остуда	32	55,17	27	42,19
Ломота	21	36,21	19	29,69
Риніт	47	81,03	46	71,88
Дертя в горлі**	29	50	46	71,88
Осиплість голосу	6	10,34	4	6,25
Біль за грудиною	11	18,97	14	21,88
Кашель	54	93,1	58	90,63
Нудота*	12	20,69	4	6,25
Блювання**	11	18,97	1	1,56
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	57	98,28	64	100
“Зернистість” задньої стінки глотки	44	75,86	37	57,81
Збільшення регіонарних лімфовузлів	33	56,9	29	45,31
Тахіпное	13	22,41	8	12,5
Жорстке дихання	55	94,83	61	95,31
Сухі хрипи	32	57,14	31	48,44
Вологі хрипи	19	33,93	13	20,31

Примітка: за наявності достовірної різниці між показниками: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

При порівняльному аналізі отриманих даних було встановлено деякі особливості перебігу ГРЗ у хворих, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*, які дозволяють запідозрити можливість інфікування цим збудником і призначити необхідні діагностичні заходи з подальшим проведенням корекції терапії. Встановлено, що найчастіше захворілі були молодого віку, однак середній вік їх був

достовірно вищий, ніж у групі порівняння. Відмічена тенденція до більш пізнього надходження до стаціонару, більшість хворих заперечувала наявність контакту з хворими на ГРЗ напередодні захворювання. Характерним був гострий початок захворювання з вираженими ознаками інтоксикації, які проявлялися високою температурою тіла, що частіше, ніж у групі порівняння, супроводжувалась остудою, головним болем, ломотою ($p > 0,05$). Достовірно частіше на тлі підвищення температури тіла спостерігались нудота ($p < 0,05$) та блювання ($p < 0,01$). Відмічалася тенденція до більш частішої наявності бронхіту.

Виявлено, що у хворих 1-ої групи достовірно довше відмічалися загальна слабкість та кашель ($p < 0,05$), спостерігалась тенденція до тривалішого зберігання інших симптомів (підвищення температури тіла, болю в горлі, “зернистості” задньої стінки глотки, жорсткого дихання, вологих хрипів та крепітації), тоді як головний біль, ломота, гіперемія зів зникали дещо швидше. Достовірно довшим був і термін перебування хворих 1-ої групи в стаціонарі (табл. 4).

Таблиця 4

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих серопозитивних (1 група) та серонегативних (2 група) щодо *M. pneumoniae* (дні)

Симптоми	Тривалість, $M \pm m$	
	1 група (n=58)	2 група (n=64)
Температурна реакція	6,55±0,57	5,81±0,37
Загальна слабкість	9,28±0,94*	6,84±0,53
Головний біль	2,46±0,36	3,19±0,49
Ломота	1,86±0,23	2,47±0,37
Риніт	5,66±0,58	5,35±0,52
Дертя в горлі	3,55±0,64	3,3±0,3
Кашель	13,32±1,05*	10,76±0,74
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	5,74±0,5	6,3±0,42
“Зернистість” задньої стінки глотки	2,32±0,27	1,95±0,17
Жорстке дихання	11,5±0,89	9,52±0,7
Ослаблене дихання	4,0±0,76*	6,9±1,07
Сухі хрипи	4,06±0,76	4,65±0,84
Вологі хрипи	4,05±0,74	2,77±0,59
Термін перебування в стаціонарі	14,84±0,84*	12,19±0,83

Примітка: *- різниця достовірна ($p < 0,05$)

Клінічний аналіз крові в пацієнтів 1-ої групи характеризувався наявністю нормоцитозу з помірним паличкоядерним зсувом, однак кількість лейкоцитів була достовірно вищою, ніж у групі порівняння.

Таким чином, вивчення клінічної картини ГРЗ показало, що в гострому періоді далеко не завжди за клінічними даними можна встановити етіологію ГРЗ, особливо при одночасній наявності 2 або 3 вірусів (в ряді випадків мають місце мікст-форми). Крім того, як видно з вищевикладеного, клінічна картина ГРЗ у хворих, які виявилися серопозитивними щодо *M. pneumoniae*, на початку захворювання

характеризується вираженим інтоксикаційним синдромом, що в ряді випадків може призвести до помилкової діагностики грипу в цих хворих у разі відсутності належної лабораторної діагностики.

Отже, в умовах низького рівня етіологічної розшифровки грипу та інших ГРЗ цілком обґрунтованим є використання як препаратів вибору індукторів ІФН, ефективність яких не залежить від збудника ГРЗ.

Інтегральні гематологічні показники у хворих на ГРЗ. Встановлено, що у хворих на ГрВ, ПГ та ГрВ+ПГ з неускладненим перебігом спостерігалось достовірне підвищення (ЛШ, ГП) та тенденція до зростання (ЛШ 2, ІЛШОЕ, ІЛГ, ЗІ) індексів, що відображають наявність ендогенної інтоксикації, яка зумовлена інфекційним процесом. Виявлена тенденція до змінення інших показників (ЛІ, ІЗЛ, ІСНЛ, ІСНМ). Достовірної різниці в залежності від етіологічного чинника (ГрВ, ПГ, ГрВ+ПГ) не було виявлено, що узгоджується з отриманими нами даними про відсутність достовірної розбіжності між частотою основних клінічних ознак у цих хворих.

У хворих на ГРЗ, які виявилися серопозитивними щодо *M. pneumoniae*, спостерігалось достовірне підвищення ЛШ, ЛШ 2, ГП, ІЗЛ та тенденція до зростання ІЛШОЕ та ЗІ, тоді як у хворих на ГРЗ, серонегативних щодо *M. pneumoniae*, – лише тенденція до зростання ЛШ, ЛШ 2, ІЗЛ, ІЛШОЕ, достовірно підвищувалися лише ГП та ЗІ. Крім того, ЛШ 2 та ІЗЛ були достовірно вищими у хворих 1-ої групи ($p < 0,05$). Тобто, за даними ІГП, ГРЗ у хворих, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*, у гострому періоді характеризувалися більш вираженою ендогенною інтоксикацією, що збігається з клінічними проявами.

У хворих на ГРЗ, ускладнені НП, спостерігалися більш значні зміни з боку ІГП, що вказує на більш виражену інтоксикацію та порушення імунологічної реактивності, ніж у хворих з неускладненим перебігом. ЛШ, ЛШ 2, ГП, ІЗЛ ІСНЛ та ІСНМ були достовірно вищими, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$) та хворих на ГРЗ з неускладненим перебігом. В останніх достовірно підвищувалися лише ЛШ та ГП.

Нами було розглянуто можливість використання вищезазначених індексів для діагностики наявності бактеріальних ускладнень на ранніх етапах захворювання, що дозволило б обрати правильну тактику лікування. Найбільш інформативними виявилися ЛШ 2, ІЗЛ, ЛШ, ГП та запропонований нами КУ, який обчислюється за вищезазначеною формулою. Установлено, що КУ може бути використаний для діагностики НП а також інших бактеріальних ускладнень на ранніх етапах ГРЗ та при його значенні 1,2 та вище ймовірність їх наявності є достовірною.

Таким чином, дослідження ІГП показало, що неспецифічна імунологічна реактивність у хворих на ГРЗ відрізняється від такої у здорових осіб. Більш виражені зміни спостерігаються при ускладненому перебігу. ІГП відображають наявність та інтенсивність інтоксикації у хворих на ГРЗ та можуть бути використаними для діагностики бактеріальних ускладнень уже на ранніх етапах захворювання, що дозволить своєчасно провести необхідну корекцію терапії.

Вміст α -ІФН та ІЛ-2 в сироватці крові хворих на ГРЗ. З огляду на важливу роль α -ІФН та ІЛ-2 в розвитку імунітету у хворих на грип та інші ГРЗ, а також на те, що цитокіновий статус відображає індивідуальну первинну реакцію на інфекційний агент, дозволяє оцінити характер перебігу процесів і прогнозувати наслідок недуги, ми вивчили вміст цих цитокінів у досліджених хворих.

Було встановлено, що у хворих на грип та ГРЗ в гострому періоді захворювання спостерігалася лише тенденція до підвищення α -ІФН ($p > 0,05$) в порівнянні зі здоровими особами. Імовірно такий рівень α -ІФН був недостатнім для завершення інфекційного процесу на ранніх етапах, унаслідок чого і розвилася інфекційне захворювання. Найбільш виражене інтерфероутворення спостерігалось у хворих на ГрВ, а показники в групах хворих на ПГ та ГрВ+ПГ були майже однаковими, проте різниця між усіма трьома групами не була достовірною ($p > 0,05$). Необхідно зазначити, що α -ІФН частіше не визначався у хворих з ускладненим перебігом, що збігається з даними, отриманими в аналогічних дослідженнях (Руденко А.А., Шапиро А.В., 1999; Исаков В.А., 2000). В процесі лікування відбувалось достовірне підвищення вмісту α -ІФН в порівнянні з контролем та його рівнем при надходженні до стаціонару ($p < 0,01$). Така тенденція відмічена й іншими авторами (Львов Н.И., 2000). При порівнянні тривалості основних симптомів захворювання в залежності від вмісту α -ІФН на початку хвороби було виявлено, що у хворих з відсутністю α -ІФН в сироватці крові спостерігалася тенденція до тривалішого зберігання проявів інтоксикаційного синдрому, риніту та трахеобронхіту; довшим був і термін перебування цих пацієнтів у стаціонарі. Очевидно, відсутність α -ІФН у сироватці крові на початку захворювання може розглядатися як предиктор тривалішого перебігу.

Вміст ІЛ-2 в сироватці крові в гострому періоді захворювання достовірно перевищував такий у здорових осіб ($p < 0,01$), що відображало наявність антигенної стимуляції та запального процесу. Слід зазначити, що у хворих на ГрВ та ГрВ+ПГ спостерігалось достовірне підвищення його вмісту ($p < 0,01$ та $p < 0,02$ відповідно), тоді як у хворих на ПГ відмічалася лише тенденція до підвищення цього ЦК ($p > 0,05$) у порівнянні зі здоровими особами. Рівень ІЛ-2 у хворих на ПГ був достовірно нижчим, ніж у хворих на ГрВ ($p < 0,01$) та ГрВ+ПГ ($p < 0,05$). Показники у хворих на ГрВ та ГрВ+ПГ достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Отримані дані можуть посередньо свідчити про те, що вірус ГрВ та асоціація вірусів ГрВ та ПГ зумовлюють більш інтенсивне антигенне подразнення в порівнянні з вірусом ПГ, що дає можливість припустити виникнення в частини хворих мікст-форм і пояснює більш виражену близькість клінічних проявів у хворих на ГрВ та ГрВ+ПГ. У періоді ранньої реконвалесценції в більшості хворих спостерігалася тенденція до зниження ІЛ-2 або рівень його не змінювався. Виключення склала група хворих на ГРЗ, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*. У цих пацієнтів була відмічена тенденція до подальшого зростання цього ЦК, що, на нашу думку, може свідчити про довшу

тривалість антигенної стимуляції та запального процесу та про можливу реактивацію в ряді випадків мікоплазменної інфекції та виникнення мікст-форм у частини хворих, що, імовірно, і зумовлювало триваліший перебіг захворювання. У хворих на ГРЗ, ускладнені НП, незважаючи на те, що на тлі терапії спостерігалася тенденція до зниження ІЛ-2 в періоді ранньої реконвалесценції по відношенню до вихідних даних, його рівень залишався достовірно вищим по відношенню до норми, що також, можливо, вказує на довшу тривалість антигенної стимуляції та запального процесу в порівнянні з хворими на ГРЗ з неускладненим перебігом.

Враховуючи той факт, що продукція ІЛ-2 є індукцибельною, можна зробити припущення, що тенденція до зниження вмісту ІЛ-2 в періоді ранньої реконвалесценції посередньо відображає зниження інтенсивності антигенного подразнення у цих хворих. Отже, можливо припустити, що на підставі вивчення динаміки вмісту ІЛ-2 можна здійснювати контроль за рівнем антигенного навантаження і, тим самим, визначати ефективність етіотропної терапії.

Таким чином, можна зробити висновок про існування клініко-імунологічних паралелей та зв'язку між етіологією, тривалістю захворювання, наявністю ускладнень та вмістом і динамікою α -ІФН та ІЛ-2 у хворих на ГРЗ, що, очевидно, має патогенетичне значення та може бути використаним з діагностичною та прогностичною метою.

Оцінка терапевтичної ефективності індуктору ендogenous інтерферону Аміксину ІС у хворих на ГРЗ. Терапія, яку було призначено, як в основній, так і в контрольній групах привела до одужання хворих. Однак зникнення основних симптомів захворювання відбувалося швидше у пацієнтів, які в комплексній терапії отримували Аміксин ІС (рис. 3).

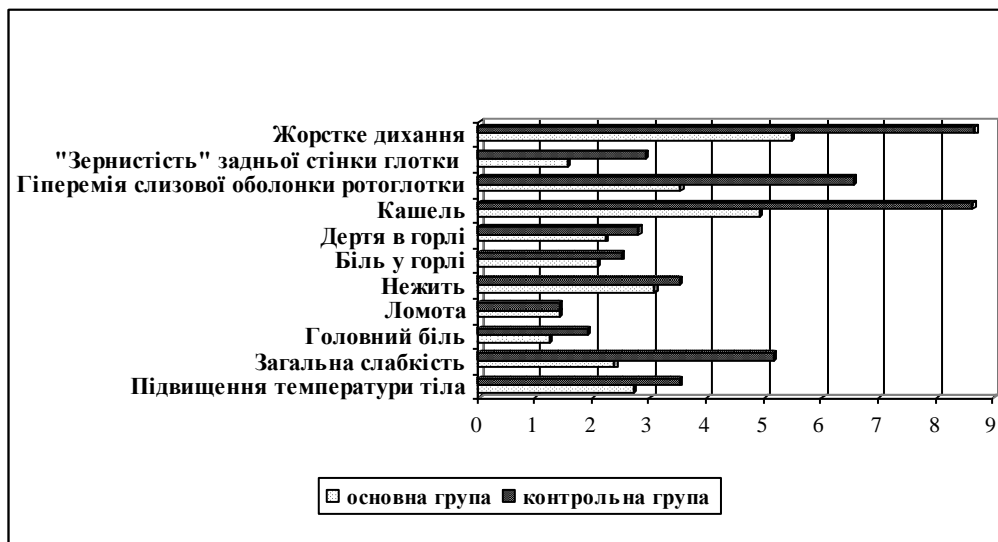


Рис. 3. Тривалість основних симптомів ГРЗ на тлі терапії, дні

Так, у хворих основної групи спостерігалася достовірно більш швидка нормалізація температури тіла, регресія інших ознак інтоксикації (загальної слабкості та головного болю), що, імовірно, було зумовлено зниженням специфічної

інтоксикації, спричиненої інфекційним агентом, та імуномодуючою дією препарату. Раніше зникали і катаральні явища. Термін перебування в стаціонарі хворих основної групи був достовірно коротшим ($7,81 \pm 0,87$ л/днів), ніж у контрольній групі ($11,09 \pm 0,83$ л/днів) ($p < 0,01$). Відзначено добру переносимість препарату. Він був ефективний у хворих на ГрВ, ПГ, аденовірусну інфекцію, ГРЗ невстановленої етіології. Побічних ефектів не було.

Таким чином, проведений нами аналіз динаміки клінічних показників при застосуванні Аміксину ІС у комплексній терапії хворих на ГРЗ дозволяє зробити висновок про виражений позитивний вплив цього препарату на клінічний перебіг хвороби. Включення до терапії Аміксину ІС дозволяє досягти кращих результатів у лікуванні хворих на ГРЗ, ніж використання лише патогенетичної та симптоматичної терапії.

З метою оцінки терапевтичної ефективності Аміксину ІС нами також було досліджено його вплив на динаміку вмісту α -ІФН та ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ (рис. 4, 5). Вміст α -ІФН в сироватці крові хворих на ГРЗ в основній та контрольній групах до початку лікування мав тенденцію до підвищення по відношенню до здорових донорів ($p > 0,05$). Достовірної різниці між групами не було виявлено. На тлі терапії рівень сироваткового α -ІФН достовірно підвищувався по відношенню до норми як в основній ($p < 0,01$), так і в контрольній групах ($p < 0,02$). Різниця між показниками не була достовірною ($p > 0,05$). Однак у хворих, що одержували Аміксин ІС, підвищення вмісту сироваткового α -ІФН по відношенню до вихідного рівня було достовірним ($p < 0,02$), тоді як в контрольній групі відмічалася лише тенденція до його підвищення ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про наявність інтерферогенної активності в Аміксину ІС. Імовірно саме інтерферогенною дією й опосередкованим імуностимулюючим ефектом, який властивий ІФН, можна пояснити клінічну ефективність препарату.

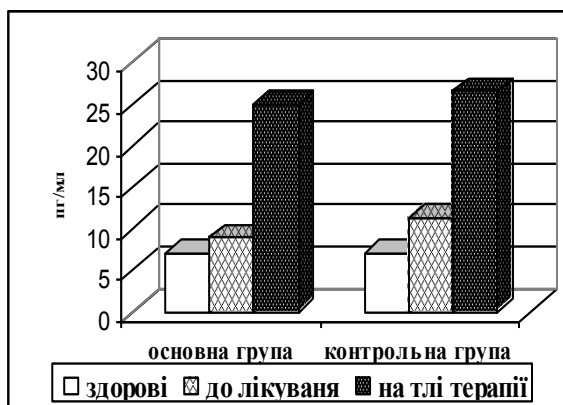


Рис. 4. Динаміка вмісту α -ІФН у сироватці крові хворих на ГРЗ при різних способах лікування

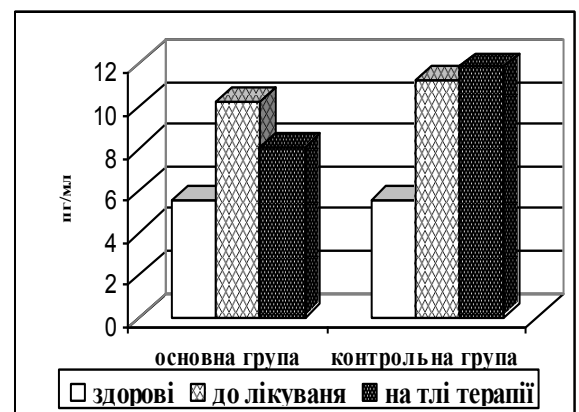


Рис. 5. Динаміка вмісту ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ при різних способах лікування

Вихідний вміст ІЛ-2 в сироватці крові достовірно не відрізнявся у хворих обох груп і перевищував такий у здорових осіб. На тлі терапії у хворих контрольної групи

рівень ІЛ-2 майже не змінювався по відношенню до вихідного, тоді як у хворих, які в комплексі терапії отримували Аміксин ІС, відмічалася тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Ураховуючи той факт, що синтез цитокінів є індукбельним процесом, отримані дані можуть посередньо вказувати на те, що призначення Аміксину ІС в ранні строки захворювання сприяє більш швидкому зниженню антигенного навантаження, що, імовірно, пов'язане з більш швидкою елімінацією збудника в цих хворих. Можливо саме ця особливість дії Аміксину ІС і зумовлює скорочення тривалості основних симптомів ГРЗ та захворювання в цілому.

Отже, застосування Аміксину ІС в комплексній терапії хворих на ГРЗ сприяє нормалізації інтерфероноутворення та синтезу ІЛ-2, що, імовірно, і зумовлює його терапевтичну ефективність.

Результати, які ми отримали, дозволили позитивно оцінити запропонований спосіб лікування хворих на ГРЗ, що полягає у включенні в комплекс терапії Аміксину ІС, обґрунтувати застосування цього препарату при гострих респіраторних захворюваннях та перевагу такої терапії над тією, коли призначаються лише патогенетичні та симптоматичні засоби (деклараційний патент України на корисну модель № 12392 від 15.02.06 р.).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в оптимізації лікування хворих на ГРЗ шляхом включення до комплексної терапії індуктору ендogenous інтерферону з універсально широким спектром етіологічної активності Аміксину ІС на підставі попереднього аналізу епідеміологічної ситуації щодо грипу та інших ГРЗ, їх етіологічної структури, особливостей клінічного перебігу ГРЗ в залежності від етіології, вивчення впливу препарату на клініко-імунологічні показники.

1. Захворюваність на ГРЗ в Харківській області в період 2003-2005 рр. характеризувалася сезонним зростанням цих інфекцій, відсутністю епідемії, низькою питомою вагою грипу. Структура збудників ГРЗ у госпіталізованих хворих відзначалася поліетіологічністю. Вірусна етіологія була підтверджена в 53,32% обстежених. Найбільш часто знаходили антиген вірусу парагрипу (30,79%). Антиген вірусу грипу В був виявлений у 5,26% хворих, грипу А – у 2,75%, аденовірусу – у 2,25%, респіраторно-синцитійного – у 1,75%. У 10,51% обстежених пацієнтів одночасно були виявлені антигени 2 або 3 вірусів. У 28,36% хворих на ГРЗ було виявлено антитіла до антигенів *M. pneumoniae*.

2. У разі одночасної наявності вірусів ГрВ та ПГ клінічна картина достовірно не відрізнялася від такої при моноінфекціях, які викликані вірусами ГрВ та ПГ, однак характеризувалася тенденцією до тривалішого зберігання основних симптомів і захворювання в цілому, більш частого розвитку ускладнень.

3. ГРЗ у хворих, які були серопозитивними щодо *M. pneumoniae*, характеризувалися гострим початком захворювання з вираженими ознаками інтоксикації, ураженням верхніх дихальних шляхів, частіше у вигляді ринофаринготрахеобронхіту. Відмічалася тенденція до більш частого наявності бронхіту, який проявлявся тривалішим ($p < 0,05$), частіше продуктивним, кашлем. Достовірно довшими були термін перебування хворих у стаціонарі, тривалість загальної слабкості ($p < 0,05$), довше зберігались інші симптоми (підвищення температури тіла, біль у горлі, “зернистість” задньої стінки глотки, жорстке дихання).

4. Інтегральні гематологічні показники відображають наявність та інтенсивність інтоксикації у хворих на ГРЗ та можуть бути використаними для діагностики бактеріальних ускладнень уже на ранніх етапах захворювання, що дозволить своєчасно провести необхідну корекцію терапії.

5. У хворих на ГРЗ на ранніх етапах захворювання відмічалася лише тенденція до підвищення вмісту α -ІФН з подальшим зростанням його в динаміці. У хворих з відсутністю α -ІФН в сироватці крові в гострому періоді ГРЗ спостерігалася тенденція до тривалішого зберігання основних симптомів.

6. У гострому періоді захворювання відмічалася підвищення вмісту ІЛ-2 в сироватці крові хворих на ГРЗ, що відображає наявність антигенної стимуляції та запального процесу. У періоді ранньої реконвалесценції в більшості хворих спостерігалася тенденція до його зниження. Виключення становила група хворих на ГРЗ, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*. У цих пацієнтів була відмічена тенденція до подальшого зростання цього цитокіну, що, імовірно, вказувало на довшу тривалість антигенної стимуляції та запального процесу й зумовлювало триваліший перебіг захворювання.

7. Аміксин ІС позитивно впливає на клінічний перебіг ГРЗ незалежно від етіології, сприяє більш швидкому зникненню основних симптомів інтоксикації та катаральних явищ, скороченню термінів недуги, не викликає при цьому будь-яких побічних реакцій. Препарат здійснює інтерфероногенну дію, сприяє нормалізації вмісту ІЛ-2 в сироватці крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується застосування в комплексній терапії хворих на ГРЗ нового вітчизняного індуктору ендogenousного інтерферону Аміксину ІС перорально по 0,125 г 1 раз на добу після їжі в 1-й, 2-й, 4-й, при необхідності 6-й дні від початку лікування.

2. Для діагностики НП та інших бактеріальних ускладнень на ранніх етапах ГРЗ разом з фізикальним обстеженням рекомендується проводити визначення коефіцієнта ускладнень за даними лейкограми за формулою:

$$КУ = Kл \times Kп \times Kш,$$

де Кл – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, при кількості лейкоцитів від $5 \times 10^9/\text{л}$ до $8 \times 10^9/\text{л}$ дорівнює 1, при збільшенні лейкоцитозу на $1 \times 10^9/\text{л}$ вище норми Кл зростає на 0,1, а при гіперлейкоцитозі понад $20 \times 10^9/\text{л}$ – на 0,2; Кш – поправочний коефіцієнт на ШОЕ, дорівнює 1 при ШОЕ від 5 до 15 мм/год, при підвищенні ШОЕ на 5 мм/год вище норми Кш зростає на 0,1, а при ШОЕ більше ніж 30 мм/год – на 0,2. Кп – поправочний коефіцієнт на кількість паличкоядерних клітин, при кількості паличкоядерних клітин до 6% дорівнює 1. При збільшенні кількості паличок на 1% вище норми Кп зростає на 0,05.

При значенні КУ 1,2 та вище ймовірність наявності ускладнень можна вважати достовірною.

3. Дослідження вмісту ІЛ-2 в сироватці крові в динаміці рекомендується включити до комплексного обстеження хворих на ГРЗ як діагностичний критерій ефективності етіотропної терапії.

4. Рекомендується включити до комплексного обстеження хворих на ГРЗ визначення вмісту сироваткового α -ІФН як предиктор визначення тривалості захворювання.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Козько В.М., Могиленець О.І., Граділь Г.І., Кацапов Д.В. Клініко-імунологічні показники в діагностиці респіраторного мікоплазмозу // «Врачебная практика», 2005. – № 1. – С. 20-24. (автором особисто проаналізовано літературу за темою, проведене клінічне обстеження хворих, визначення наявності антитіл до *M. pneumoniae*, статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).

2. Козько В.М., Могиленець О.І., Граділь Г.І., Кацапов Д.В. Застосування індукторів інтерферону в комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні захворювання // «Врачебная практика», 2006. – № 1. – С. 27-30. (особисто дисертантом проаналізовано літературу за темою, здійснено клінічні спостереження за хворими, статистичну обробку даних, аналіз і узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).

3. Козько В.М., Могиленець О.І., Соломенник Г.О., Кацапов Д.В. Мікст-форми в структурі ГРЗ та особливості їх перебігу // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії. – Х.: РВВ ХДЗВА., 2006. – Випуск 13 (38), ч. 3: Актуальні проблеми заразної патології, паразитології. – С. 63-68. (дисертантом особисто проводилося клінічне обстеження хворих, вивчення лабораторних показників, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків).

4. Деклараційний патент на корисну модель 12392 Україна, МПК G01K7/02, A61K31/00, A61P11/00. Спосіб лікування хворих на гострі респіраторні

захворювання. Козько В.М., Могиленець О.І., Граділь Г.І., Кацапов Д.В. (UA) - № u200505089; Заявл. 30.05.2005; Опубл. 15.02.2006, Бюл. №3. – 6 с. (здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, виконані клінічні спостереження, дослідження ефективності застосування вітчизняного індуктору інтерферону Аміксину ІС в лікуванні хворих на ГРЗ, статистична обробка даних, аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).

5. Кацапов Д.В., Могиленець О.І. Особенности течения пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, по данным клинико-инструментальных и лабораторных исследований // Медицина третьего тысячелетия: Збірник тез конф. молодих вчених держ. мед. ун-ту (Харків, 17-18 січня 2002 р.). – Харків, 2002. – С. 88.

6. Могиленець О.І. Етіологічна структура гострих респіраторних захворювань за даними Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів “Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини” (Харків, 22 листопада 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 64.

7. Козько В.М., Кацапов Д.В., Могиленець О.І. Грип // «Медична газета», 2005. - № 35-36. – С. 8.

8. Могиленець О.І. Аміксин ІС в лікуванні хворих на грип та ГРЗ // Медицина третьего тысячелетия: Збірник тез конф. молодих вчених держ. мед. ун-ту (Харків, 17-18 січня 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 99.

9. Козько В.М., Меркулова Н.Ф., Андрущенко І.М., Краснов М.І, Могиленець О.І. Щодо питання вакцинопрофілактики грипу // Матеріали науково-практичної конференції “Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека” (Київ, 2006 р.) – Київ, 2006. – С. 44-45.

10. Могиленець О.І., Кацапов Д.В., Граматюк С.Н. Значення *M. pneumoniae* в виникненні гострих респіраторних захворювань // ХИСТ, вип. 8, 2006. – С. 136.

11. Козько В.М., Граділь Г.І., Могиленець О.І., Кацапов Д.В., Герасюта Н.Н. Актуальні інфекційні захворювання респіраторної системи: клініко-лабораторні дослідження та оптимізація діагностики і лікування // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України “Інфекційні хвороби – загальномедична проблема” (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.) – Тернопіль, 2006. – С. 272-274.

12. Могиленець О.І., Соломенник Г.О. Вміст α -інтерферону та інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на грип та гострі респіраторні захворювання // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів “Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині” (Харків, 20 жовтня 2006 р.) – Харків, 2006. – С. 68.

13. Могиленець О.І. Інтегральні гематологічні показники периферійної крові в діагностиці бактеріальних ускладнень у хворих на гострі респіраторні захворювання // Медицина третьего тысячелетия: Збірник тез конф. молодих вчених держ. мед. ун-ту (Харків, 17-18 січня 2007 р.). – Харків, 2007. – С. 108-109.

АНОТАЦІЯ

Могиленець О.І. Клініко-імунологічні показники та можливість їх корекції у хворих на гострі респіраторні захворювання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України”, Київ, 2007.

У дисертації представлені результати дослідження епідеміологічної ситуації щодо грипу та ГРЗ в Харківській області. Вивчено стан клініко-лабораторних, у тому числі інтегральних гематологічних, показників, вміст α -ІФН та ІЛ-2 у хворих на ГРЗ.

Наведено особливості перебігу ГРВІ при одночасному виявленні вірусів ГрВ та ПГ в порівнянні з моноінфекціями, які викликані цими вірусами, а також ГРЗ у хворих, серопозитивних щодо *M. pneumoniae*.

Розглянуто можливість використання інтегральних гематологічних показників для діагностики бактеріальних ускладнень у хворих на ГРЗ.

Установлено, що при надходженні до стаціонару у хворих на ГРЗ відмічалася лише тенденція до підвищення вмісту α -ІФН та підвищення вмісту ІЛ-2 в сироватці крові. У динаміці відбувалося зростання вмісту α -ІФН та тенденція до зниження вмісту ІЛ-2. У хворих з відсутністю α -ІФН в сироватці крові в гострому періоді ГРЗ спостерігалася тенденція до тривалішого перебігу захворювання.

Обґрунтована доцільність застосування та доведена терапевтична ефективність нового вітчизняного індуктору ендogenous інтерферону Аміксину ІС в лікуванні хворих на ГРЗ. Виявлено, що терапія Аміксином ІС має інтерфероногенну дію, сприяє нормалізації вмісту ІЛ-2, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, не викликає при цьому будь-яких побічних реакцій.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, епідеміологія, етіологічна структура, клініко-імунологічні показники, α -ІФН, ІЛ-2, лікування, Аміксин ІС.

АННОТАЦИЯ

Могиленец Е.И. Клинико-иммунологические показатели и возможность их коррекции у больных острыми респираторными заболеваниями. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, Киев, 2007.

В диссертации представлены результаты анализа эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРЗ в Харьковской области. Установлено, что заболеваемость характеризовалась сезонным подъёмом, отсутствием эпидемий, низким удельным

весом гриппа. Отмечалась полиэтиологичность в структуре возбудителей ОРЗ у госпитализированных больных. Преобладали вирусы парагриппа. У 10,51% пациентов одновременно были выявлены антигены 2 или 3 вирусов. У 28,36% обследованных были выявлены антитела к антигенам *M. pneumoniae*.

Изучены состояние клинико-лабораторных, в том числе интегральных гематологических, показателей, динамика содержания α -ИФН и ИЛ-2 в сыворотке крови у больных ОРЗ.

Установлено, что клиническая картина при одновременном обнаружении вирусов ГрВ и ПГ достоверно не отличается от таковой при моноинфекциях, вызванных этими вирусами, характеризуется тенденцией к более длительному сохранению основных симптомов болезни и частому развитию осложнений.

ОРЗ у больных, серопозитивных к *M. pneumoniae*, характеризовались острым началом с выраженными признаками интоксикации, поражением верхних дыхательных путей, чаще в виде ринофаринготрахеобронхита. Отмечалась тенденция к более частому наличию бронхита. Достоверно более длительными были сроки пребывания больных в стационаре, продолжительность общей слабости ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к более длительному сохранению большинства симптомов.

На основании анализа интегральных гематологических показателей установлено, что они отражают наличие и интенсивность интоксикации у больных ОРЗ. Более выраженные изменения наблюдаются при осложнённом течении. Рассмотрена возможность использования ИГП для диагностики бактериальных осложнений у больных ОРЗ на ранних этапах заболевания, что даст возможность своевременно провести необходимую коррекцию терапии.

Выявлено, что при поступлении в стационар у больных ОРЗ отмечалась тенденция к повышению содержания α -ИФН в сыворотке крови с последующим увеличением его содержания в динамике. У больных с отсутствием α -ИФН в сыворотке крови в остром периоде ОРЗ наблюдалась тенденция к более длительному течению заболевания.

В остром периоде заболевания содержание ИЛ-2 в сыворотке крови больных ОРЗ было повышенным, что отражало наличие антигенной стимуляции и воспалительного процесса. В периоде ранней реконвалесценции у большинства больных отмечалась тенденция к его снижению. Исключение составила группа больных ОРЗ, серопозитивных по отношению к *M. pneumoniae*. У этих пациентов была отмечена тенденция к дальнейшему увеличению ИЛ-2, что, вероятно, указывало на большую длительность антигенной стимуляции и воспалительного процесса и обуславливало более длительное течение заболевания.

Проведена оценка терапевтической эффективности и влияния на клинико-иммунологические показатели нового отечественного индуктора эндогенного

интерферона Амиксина IC, обоснована целесообразность его использования в лечении больных ОРЗ. Выявлено, что Амиксин IC способствует нормализации показателей цитокинового статуса, позитивно влияет на клиническое течение заболевания вне зависимости от этиологии, способствует более быстрому исчезновению основных симптомов интоксикации и катаральных явлений, сокращению сроков заболевания, не вызывая при этом побочных реакций.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, эпидемиология, этиологическая структура, клинико-иммунологические показатели, α -ИФН, ИЛ-2, лечение, Амиксин IC.

ANNOTATION

Mogilenec O.I. Clinical and immunological indexes and possibility of their correction in patients with acute respiratory diseases. - Manuscript.

The thesis for scientific degree of candidate of medical sciences on a speciality 14.01.13 - infectious diseases. – State Establishment “Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky AMS of Ukraine”, Kyiv, 2007.

In thesis results of epidemiology research on grippe and acute respiratory diseases situation in the Kharkiv region are presented. The state of clinical and immunological indexes, including integral haematological and maintenance of α -INF and IL-2 in patients on acute respiratory diseases is studied.

Course peculiarities of acute respiratory viral infections in the case of in time identification of grippe B and paragrippe viruses in comparison with monoinfections caused by this viruses as well as acute respiratory diseases on patients seropositive to M. pneumoniae are presented.

Possibility of the integral haematological indexes use for diagnostics of bacterial complications on patients with acute respiratory diseases is considered.

It is set that under admission of patients on acute respiratory diseases to hospital observed only a tendency to increase of α -INF maintenance and increase of IL-2 maintenance in blood serum. In dynamics there was growth of α -INF maintenance and tendency to decline of IL-2 maintenance. In patients with absence of α -INF in blood serum in the initial period of acute respiratory diseases tendency to more prolonged course of diseases is observed.

It is grounded advisability of administration and proved therapeutic efficiency of new domestically produced interferon inductor Amixin IC. It is discovered that therapy by Amixin IC has interferogenic effect, positively influences on clinical course of disease and contributed in more rapid release of organism from an infection, causing no side effects.

Keywords: acute respiratory diseases, epidemiology, etiologic structure, treatment, α -INF, IL-2, Amixin IC.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГПІ	– гематологічний показник інтоксикації
ГрВ	– грип В
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ЗІ	– загальний індекс
ІГП	– інтегральні гематологічні показники
ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів
ІЛ-2	– інтерлейкін-2
ІЛГ	– лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
ІЛШОЕ	– індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ
ІСНЛ	– індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів
ІСНМ	– індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІФН	– інтерферон
ЛІ	– лейкоцитарний індекс
ЛШ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфу
ЛШ 2	– лейкоцитарний індекс інтоксикації 2
НП	– негоспітальна пневмонія
ПГ	– парагрип
ЦК	– цитокін
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
Ig	– імуноглобулін
M. pneumoniae	– Mycoplasma pneumoniae