

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

МОСКАЛЮК Василь Деонізіювич

УДК 616.1-06:616.91-085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
АЕРОЗОЛЬНОЇ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРИХ
РЕСПРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ**

14.01.13. – інфекційні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ - 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

Науковий консультант – член-кореспондент АМН України
доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України,
АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович,
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри
інфекційних хвороб і епідеміології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України
РУДЕНКО Антоніна Олексіївна, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України, завідувач відділу нейроінфекцій

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
БОГАДЄЛЬНИКОВ Ігор Володимирович, Кримський державний медичний
університет
ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри педіатрії

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
ДИКИЙ Богдан Миколайович, Івано-Франківський державний медичний
університет
МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб і епідеміології

Провідна установа – Одеський державний медичний університет МОЗ України

Захист дисертації відбудеться 27 вересня 2007 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01. при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (вул. Січневого повстання, 23, м. Київ, 01015).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України за адресою: вул. М. Амосова, 4, м. Київ, 03038.

Автореферат розісланий 23 серпня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

О.Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносяться до найбільш розповсюджених хвороб людини, які впродовж багатьох років за частотою переважають всі інші інфекційні захворювання, разом узяті. Їх частка становить не менше 50-75 % у структурі всієї інфекційної захворюваності [Ж.І. Возіанова, 2000, 2001; М.А. Андрейчин, В.С. Копча, 2000; С.О. Крамарев і співавт., 2003; І.В. Богадельников і співавт., 2005; L. Kaiser, 1999]. Однак і ці високі показники не відображають справжнього поширення респіраторних інфекцій.

Щорічно в Україні на грип та інші гострі респіраторні інфекції хворіє від 10 до 14 млн осіб, що становить 25-30 % всієї захворюваності [А.М. Щербинська, А.О. Руденко, 1997]. Оскільки кожний випадок грипу чи іншої ГРВІ коштує державі 145-179 грн, то захворюваність під час епідемій завдає величезні економічні збитки.

Грип – одна з невирішених проблем ХХ століття, перш за все внаслідок генетичних ресурсів самого вірусу (В.М. Козько та співавт., 2000). Як відомо, групу найбільшого ризику захворюваності становлять особи з імунодефіцитом, працівники лікувальних закладів, сфери побутового обслуговування, транспорту, навчальних закладів, військові контингенти [Г.И. Карпухин, 2001].

Обумовлене грипом й іншими ГРВІ ослаблення неспецифічної та імунологічної реактивності організму призводить до загострення фонових хронічних хвороб, а також до розвитку вторинних бактеріальних ускладнень, що надає проблемі лікування особливого значення і актуальності [В.И. Исаков и др., 2000; Ф.И. Ершов, 2003].

Лікування хворих на грип та інші ГРВІ становить значні труднощі. Арсенал засобів, що використовуються для терапії, дуже різноманітний і охоплює практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес, однак часто не дає бажаних результатів [Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, 2001]. Застосування нових антивірусних хіміопрепаратів незавжди приносить очікуваний ефект [В.М. Козько, 2004; W.C. Tan, X. Xiang, 2003], це ж стосується засобів імунокоригувальної та патогенетичної терапії.

Перспективним у лікуванні цих хворих є застосування інтерферонів (ІФ), увага до яких останнім часом значно зростає [К.В. Алексеев, 1990; А.Л. Воронцова, 1996; А.О. Руденко, 2001; В.Ф. Попов, 2002; K.D. Ryman, W.B. Klimstra, 2000]. Парентеральне введення препаратів ІФ сприяло регресу клінічних проявів [А.О. Руденко та співавт., 1996]. Однак більшого успіху, очевидно, можна досягти від аерозольного введення лікарських засобів при хворобах органів дихання [Ю.С. Василенко, 2001]. Проте в літературі практично немає даних про досвід такого лікування і обґрунтування його переваг при ГРВІ. Потребує вивчення також вітчизняний противірусний та імунотропний препарат рослинного походження протекфлазид (ПФ), який вже позитивно зарекомендував

себе при низці інфекційних хвороб. Невивченою залишається і дія НВЧ-терапії у хворих на ГРВІ, хоча вона підвищує адаптаційні та захисні можливості організму.

У літературі нами не знайдено робіт, присвячених вивченню поєданого застосування ІФ-альфа у формі аерозолі, ПФ і НВЧ-терапії у комплексному лікуванні хворих на грип й інші ГРВІ. Залишається нез'ясованим їх вплив на клінічний перебіг цих хвороб, функціональний стан серцево-судинної системи, ендогенну інтоксикацію організму, імунний захист організму. Тому поглиблене дослідження цих питань має важливе теоретичне і практичне значення й спонукає до розробки нових ефективних підходів до лікування інфекційних хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського та кафедри інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему "Оптимізація терапії розповсюджених вірусних і бактерійних хвороб" (2002-2004 рр., № державної реєстрації – 0103U001015) та "Особливості клінічного перебігу, діагностики і терапії змішаних інфекційних хвороб" (2005-2008 рр., № державної реєстрації – 0105U004111).

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на грип А і В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і гострі респіраторні вірусні інфекції невстановленої етіології шляхом аерозольного застосування препарату ІФ-альфа, окремо і в поєднанні з протекфлазидом або НВЧ-терапією, ґрунтовно дослідити їх вплив на клінічний перебіг вказаних хвороб, імунний статус організму, ендогенну інтоксикацію, функціональні зміни серцево-судинної системи.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку клінічних ознак грипу А, грипу В, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної інфекцій і ГРВІ невстановленої етіології під впливом аерозольного застосування препарату ІФ-альфа (лаферону).
2. Вивчити вплив аерозольного застосування лаферону на стан імунологічної реактивності організму, ендогенну інтоксикацію та серцево-судинну систему у хворих на грип А і В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології.
3. Вивчити дію поєданого аерозольного застосування лаферону та протекфлазиду на клінічний перебіг, зміни показників імунного статусу організму, ендогенну інтоксикацію, серцево-судинну систему у хворих на вказані ГРВІ.
4. Дослідити ефективність комплексного впливу лаферону та НВЧ-терапії на особливості клінічного перебігу, імунологічну реактивність організму, стан ендогенної інтоксикації, серцево-судинну систему у хворих на грип А і В,

аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невідомої етіології.

5. Обґрунтувати нові методичні підходи щодо терапії цих хворих з використанням запропонованих методів лікування.

Об'єкт дослідження – хворі на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції, ГРВІ невідомої етіології.

Предмет дослідження – клінічна симптоматика ГРВІ, клітинна ланка імунної відповіді, ендогенна інтоксикація організму, функціональний стан серцево-судинної системи, лікувальна ефективність лаферону в аерозольній формі, окремо і в комбінації з протеклазидом або НВЧ-терапією.

Методи дослідження – використані загальноприйняті методи клінічного і лабораторного обстеження хворих та епідеміологічного аналізу. Етіологію ГРВІ розшифровували імуноферментним (визначення протигрипозних антитіл класу IgM та антигенів вірусів) і люмінесцентним (виявлення відповідних комплексів антиген-антитіло у сироватці крові та у змивах з носоглотки) методами. Для визначення числа Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові користувались методом моноклональних антитіл. Ендогенну інтоксикацію організму досліджували шляхом визначення формалізованих інтегративних показників (лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейкоцитів крові та лімфоцитарного індексу). Для дослідження функціонального стану серцево-судинної системи використано електрокардіографічний метод.

Отримані результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики у програмі Statgraf і MS Excel 2000 з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна роботи. Вперше дано порівняльну клінічну і патогенетичну оцінку ефективності використання протівірусних та імунотропних засобів – лаферону, протеклазиду, НВЧ-терапії – у комплексному лікуванні осіб молодого віку, хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невідомої етіології; отримано позитивний вплив цих засобів на полегшення перебігу і сприятливе закінчення хвороби.

Вперше у цих групах хворих встановлено невідомі раніше закономірності впливу аерозольної інтерферонотерапії лафероном у дозах 200 тис., 500 тис. та 1 млн МО на добу, а також лаферонотерапії у дозі 500 тис. МО в поєднанні з індуктором ендогенного синтезу інтерферонів – протеклазидом або НВЧ-терапією на динаміку клінічних проявів цих хвороб, стан клітинної ланки імунітету (Т-лімфоцити: CD3+, CD4+, CD8+, співвідношення CD4+/CD8+), ендогенну інтоксикацію організму та функціональний стан серцево-судинної системи.

Найкращий лікувальний ефект отримано після використання лаферону по 1 млн МО на добу 3 дні поспіль та лаферону в дозі 500 тис. МО в поєднанні з ПФ. При

цьому спостерігалися: швидший, ніж за традиційного лікування, регрес низки клінічних симптомів (гарячки, головного болю, кашлю); швидше зниження показників ендогенної інтоксикації організму (лейкоцитарного індексу інтоксикації, лімфоцитарного індексу й індексу зсуву лейкоцитів крові); зникнення симптомів порушення діяльності серцево-судинної системи (тахікардії, систолічного шуму, ослаблення серцевих тонів) і нормалізація ЕКГ (інтервалу QT, вольтажу комплексу QRS, висоти зубця T, усунення депресії сегмента ST, порушення ритму і провідності).

Вперше обґрунтовані оптимальні дози лаферону в аерозолі (декларацийний патент 68219 А. Україна, МПК 7 А61Р31/12), тривалість і кратність сеансів НВЧ-терапії, що дозволить ефективніше впливати на певні ланки патогенезу хвороби, зменшити частоту виникнення ускладнень і скоротити терміни лікування.

Наведено клініко-патогенетичне обґрунтування переваг розробленого лікування перед традиційною терапією без використання інтерферонів та імунотропних засобів.

Практичне значення роботи. Розроблено і впроваджено в практичну медицину аерозольну інтерферонотерапію грипу та інших ГРВІ.

Запропоновано використання в терапії грипу А, грипу В, аденовірусної та респіраторно-синтиціальної інфекцій, ГРВІ невстановленої етіології противірусного та імунотропного препарату лаферону в дозі 1 млн МО в аерозолі окремо та лаферону в дозі 500 тис. МО в аерозолі в поєднанні з ПФ внутрішньо, що дозволяє досягати швидшого регресу клінічних симптомів (гарячки, головного болю, кашлю), суттєво покращити показники клітинної ланки імунної системи, ЕКГ-зміни (нормалізувати інтервал QT, вольтаж комплексу QRS, висоту зубця T, усунути депресію сегмента ST, порушення ритму і провідності), знизити ендогенну інтоксикацію організму (лейкоцитарний індекс інтоксикації, лімфоцитарний індекс та індекс зсуву лейкоцитів крові).

Визначено оптимальну дозу, спосіб застосування, кратність проведення аерозольної інтерферонотерапії, окремо та в поєднанні з ПФ чи НВЧ-терапією. Доведена їх ефективність, доступність, економічність, що за відсутності побічних реакцій визначає перспективу їх широкого застосування у хворих на грип та інші ГРВІ з метою підвищення ефективності лікування, скорочення тривалості клінічного перебігу хвороби, зменшення тяжкості і частоти ускладнень (пневмонії, бронхіту, синуїту).

Особистий внесок здобувача. Вклад автора в отриманні наукових результатів є основним і полягає в аналізі даних літератури про грип та інші ГРВІ, противірусні хіміопрепарати, інтерферони, імунотропні засоби. Дисертант самостійно сформулював мету і завдання роботи, склав групи хворих, брав участь у проведенні імунологічних досліджень, проаналізував результати клінічних, лабораторних й інструментальних досліджень.

Самостійно та у співавторстві розробив і впровадив нові способи лікування хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції, ГРВІ невідомої етіології. Запропонував ефективні схеми лікування хворих із застосуванням лаферону, ПФ, НВЧ-терапії, визначив їх оптимальні дози, кратність введення та тривалість сеансів. Провів первинну обробку й статистичний аналіз цифрового матеріалу. Особисто написав всі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації.

Впровадження результатів роботи у практику. За матеріалами дисертації Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи Міністерства охорони здоров'я України видано (у співавт.) методичні рекомендації "Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції" (Київ, 2006), 2 інформаційні листи "Аерозольне застосування препарату "Лаферон" у комплексному лікуванні хворих на грип та інші ГРВІ" (реєстр. № 163-2005) і "Застосування протектази у комплексному лікуванні хворих на грип та інші ГРВІ" (реєстр. № 134-2006).

Основні матеріали і положення роботи впроваджено в інфекційних стаціонарах Чернівецької, Тернопільської, Івано-Франківської, Донецької, Дніпропетровської, Запорізької, Черкаської, Хмельницької, Рівненської областей, Автономної республіки Крим, а також у навчальний процес на кафедрах інфекційних хвороб Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Дніпропетровської державної медичної академії, Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського та Буковинського державного медичного університету.

Апробація результатів роботи. Дисертаційна робота апробована 27 грудня 2006 р. на спільному засіданні наукової комісії, кафедри внутрішньої медицини, фізіотерапії та інфекційних хвороб; клінічної імунології, алергології та ендокринології; пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету. Основні положення роботи і результати досліджень доповідались та обговорювались на VI з'їзді інфекціоністів України "Актуальні питання клінічної інфектології" (Одеса, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України "Керовані інфекції" (Івано-Франківськ, 2003); науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України "Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз" (Тернопіль, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України "Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб" (Тернопіль, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю і нараді завідуючих

кафедрами інфекційних хвороб “Інфекційні хвороби на межі тисячоліть” (Чернівці, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю і нараді завідувачів кафедр інфекційних хвороб на тему “Хронічні інфекції. Особливості перебігу, патогенезу, терапії” (Одеса, 2006); X Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці, 2004), VII Міжнародній науково-практичній конференції (Дніпропетровськ, 2004); VII з'їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби – загальномедична проблема” (Миргород, 2006); наукових конференціях Буковинського державного медичного університету, засіданнях Буковинського обласного науково-медичного товариства інфекціоністів (2002-2006 рр.).

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 284 друкованих сторінках, складається зі вступу, основної частини, аналізу й узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Основна частина складена з 7 розділів: огляду літератури, матеріалів і методів, п'яти розділів результатів власних досліджень, що ілюстровані 88 таблицями, 13 рисунками, 5 витягами з історій хвороб. Список цитованої літератури містить 540 джерел, з них 326 опубліковані латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В основу роботи покладено комплексне обстеження хворих на ГРВІ, яке включало ретельне вивчення скарг, анамнестичних даних, у тому числі даних епідеміологічного, імунологічного та алергологічного анамнезів, проведення фізикального об'єктивного обстеження; використані загальноклінічні, лабораторно-інструментальні, імунологічні й серологічні методи дослідження.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено і проліковано 964 хворих на ГРВІ військовослужбовців строкової служби чоловічої статі, віком від 18 до 22 років, з них 194 (20,1 %) – на грип А, 184 (19,1 %) – на грип В, 196 (20,3 %) – на аденовірусну інфекцію, 178 (18,5 %) – на респіраторно-синцитіальну інфекцію та 212 (22,0 %) – на ГРВІ невстановленої етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці протягом 2002-2005 рр. Для дотримання прав людини всі діагностичні та лікувальні процедури здійснювали тільки за інформованою письмовою згодою пацієнтів. Діагноз грипу та інших ГРВІ встановлювали на підставі характерних клініко-епідеміологічних даних і результатів лабораторних методів дослідження (серологічного та імунолюмінесцентного). Більшість хворих – 634 (65,8 %) – вступила в стаціонар на другий день захворювання, 242 (25,1 %) – на перший день, 88 (9,1 %) – на третій день хвороби.

Для характеристики імунологічного статусу хворих на ГРВІ, виявлення порушень і ступеня їх вираження в клітинній ланці імунітету, визначали основні субпопуляції лімфоцитів за кластерами детермінації CD3+, CD4+, CD8+, за допомогою непрямого

варіанту імуофлуоресцентного методу з використанням панелі моноклональних антитіл до поверхневих лейкоцитарних антигенів, розраховували співвідношення CD4+/CD8+. Дослідження проводились на імуоферментному аналізаторі "Уніплан" фірми "Пікон". Визначали рівень ендогенної інтоксикації організму за допомогою розрахунків трьох формалізованих інтегративних показників: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) і лімфоцитарного індексу (І_{лім}).

Вивчення функціонального стану серцево-судинної системи проводилося методом електрокардіографії (ЕКГ) за загальноприйнятою методикою на трьохканальному електрокардіографі "Nikon Kohden". При цьому визначали: джерело ритму, характер ритму, частоту серцевих скорочень за інтервалом R-R, електричну вісь і електричну позицію серця, тривалість інтервалів P-Q; давали оцінку окремим зубцям й інтервалам у різних відведеннях: зубцю P (форма, тривалість, вольтаж), комплексу QRS (форма, тривалість, вольтаж), інтервалу Q-T (форма, положення відносно до ізоелектричної лінії), зубцю T (форма, вольтаж), сегменту ST (депресія, елевація).

З метою вивчення ефективності запропонованої терапії, хворі кожної етіологічної групи були поділені на 7 підгруп: пацієнти I підгрупи отримували традиційну терапію (ТТ), що включала дезінтоксикаційні та нестероїдні протизапальні, муколітичні, антигістамінні засоби, вітаміни, і становили контрольну групу; хворі II підгрупи отримували ТТ, інгаляції лаферону в дозі 200 тис. МО (ЛІ-200); III підгрупи – ТТ, інгаляції лаферону в дозі 500 тис. МО (ЛІ-500); IV підгрупи – ТТ, інгаляції лаферону в дозі 1 млн МО (ЛІ-1 млн); V підгрупи – ТТ, протезфлазид внутрішньо по 10 крапель, нанесених на грудочку цукру, 3 рази на день протягом 10 діб; VI підгрупи – ТТ, інгаляції лаферону в дозі 500 тис. МО і протезфлазид внутрішньо по 10 крапель 3 рази на день 10 днів поспіль; VII підгрупи – ТТ, інгаляції лаферону в дозі 500 тис. МО у поєднанні з НВЧ-терапією по 1 сеансу на день тривалістю 10 хв, протягом 5 діб перебування у стаціонарі.

Інгаляційне введення лаферону здійснювали за допомогою компресорного небулайзера "Бореал", фірми "Flaem Nuova" (Італія), по 1 сеансу на день протягом трьох днів поспіль. Сеанси НВЧ-терапії проводили за допомогою установки "Явь-1", яка генерує електромагнітні випромінювання надмірно високої частоти у режимі імпульсної генерації 53,56 ГГц, потужністю до 10 мВт/см², на біологічно активні точки вушної раковини (15, 16, 101, 102, 103), що відповідають гортані, порожнині носа, легеням, бронхам і трахеї.

Клінічна характеристика хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології. У хворих на *грип А і В* характерними були два основні синдроми – токсикоз і катаральні явища, причому токсикоз переважав з перших днів хвороби. Хвороба розпочиналося гостро, з явищ загальної інтоксикації. Майже всі пацієнти відзначали сильний озноб. Одночасно виникав

біль у ділянці лоба, надбрівних дуг, скронь, очей. Біль посилювався при русі очних яблук, супроводжувався світлобоязню, у 48 (12,7 %) осіб мали місце запаморочення. У всіх хворих виникали слабкість, розбитість, адинамія, пітливість, ломота в тілі, артралгії, м'язові болі, особливо в м'язах спини, порушення сну.

З перших годин хвороби температура тіла у 164 (43,4 %) пацієнтів сягала 39-40 °С, у решти – 37,5-38,5 °С, але утримувалася на цьому рівні недовго. Через 2-3 доби у 322 (85,2 %) осіб температура знижувалася критично або укороченим лізисом, у решти – гарячка тривала більше 5-ти діб. У 10 (2,6 %) пацієнтів спостерігалася друга хвиля гарячки, що було пов'язано з розвитком бактерійних ускладнень. Частіше температурна крива реєструвалася у вигляді *continua*; у 34 (9,0 %) хворих вона набувала ремітуючого характеру, що, очевидно, пов'язано з прийомом жарознижувальних засобів.

На 1-у добу хвороби явища інтоксикації домінували у всіх хворих над катаральним синдромом, який проявлявся сухістю, першінням у горлі, закладанням носа. На кінець 1-ї доби, іноді на 2-у добу виникав сухий кашель, інтенсивність якого швидко наростала. З'являлися першіння і біль за грудиною, обумовлені запальним процесом у слизовій оболонці трахеї і бронхів. Кашель ставав болісним, іноді нападоподібним. У 105 (27,8 %) осіб виникали напади трахеїту, у 7 (1,8 %) – прояви геморагічного синдрому: у 3 – носові кровотечі, у 4 – дрібні крововиливи в слизову оболонку ротоглотки. На 3-5-у добу кашель ставав м'якшим, з'являлося мізерне слизисте харкотиння, зменшувався біль за грудиною. У всіх хворих з першого дня недуги носове дихання було утруднено за рахунок набряку слизової оболонки носа, проте кількість виділень була невелика. На 2-3-й день хвороби з'являлися мізерні серозні або слизисті виділення.

У перші дні хвороби привертала увагу виражена гіперемія і одутлість обличчя, ін'єкція судин склер і кон'юнктив у всіх хворих. На слизовій оболонці піднебіння, дужок, задньої стінки глотки відмічено яскраву розливу гіперемію. У 48 (12,7 %) пацієнтів пальпувалися збільшені шийні лімфатичні вузли. При аускультатії легень у 206 (54,5 %) осіб вислуховувалось везикулярне дихання з жорстким відтінком, у 35 (9,2 %) – поодинокі сухі хрипи. На рентгенограмах у 296 (78,3 %) хворих виявлялось посилення судинного малюнка та розширення коренів легень. У 24 (6,3 %) пацієнтів живіт при пальпації був дещо болючий в епігастральній ділянці та навколо пупка, у решти – безболісний. Збільшення печінки і селезінки не встановлено. 293 (77,5 %) хворих вказували на затримку випорожнень, що, вірогідно, пов'язано із змінами тону вегетативної нервової системи під впливом токсинів. Практично у всіх хворих виникало ураження ЦНС. Це проявлялось головним болем, запамороченням, порушенням сну, емоційною лабільністю. Клінічні ознаки ураження сечовидільної системи не виявлялися.

Виразність клінічних ознак хвороби залежала від тяжкості її перебігу. За тяжкого перебігу у 36 (9,5 %) осіб у клінічній картині переважали симптоми різко вираженої

інтоксикації, що проявлялося у 3 (8,3 %) хворих маренням, галюцинаціями, безсонням і симптомами внутрішньочерепної гіпертензії. Температура тіла була вищою за 39,5-40 °С. Ускладнення виникли у 16 (4,2 %) хворих: синусит – у 4, отит – у 3, бронхіт – у 6, пневмонія – у 3. Летальних випадків не було.

Клінічна картина *аденовірусної інфекції (AI)* у всіх осіб характеризувалася поліморфізмом клінічних симптомів, що пов'язано з ураженням різних органів і систем – дихальних шляхів, очей, кишок, лімфоїдної тканини. У більшості хворих – 144 (73,5 %) – при вступі в стаціонар відзначено виражений ексудативний компонент. При цьому прояви загальної інтоксикації були помірними. У 96 (49,0 %) пацієнтів спостерігалася підвищення температури тіла в межах 38-39 °С. У 48 (24,5 %) хворих гарячка була неправильного типу, значно рідше – у 26 (13,3 %) – постійного характеру, у 10 (5,1 %) – ремітуюча і у 2 (1,0 %) – хвилеподібна. Першим симптомом AI у всіх пацієнтів був кон'юнктивіт. Хворі скаржились на різь і відчуття “піску” в очах. У 32 (16,3 %) пацієнтів очна щілина була звужена, повіки набрякли, з'являлися мізерні виділення. У більшості осіб – 146 (74,5 %) – уражувалося одне око, у решти – обидва ока. Кон'юнктивіт зберігався в 47 (24,0 %) пацієнтів і після зниження температури тіла, у решти зникав з нормалізацією температури тіла.

У 102 (52,0 %) хворих відмічався риніт, 28 (14,3 %) – скаржились на утруднення дихання. У 34 (17,3 %) хворих була виражена ринорея. Виділення з носа спочатку були серозні, на 2-3-тю добу ставали серозно-слизистими, у 18 (9,2 %) – набували слизисто-гнійного вигляду. У 37 (18,9 %) хворих одночасно, а у 28 (14,3 %) – через 1-2 дні від початку захворювання з'являлися симптоми фарингіту і тонзиліту. Фарингіт супроводжувався помірним болем у горлі при ковтанні, відчуттям печії, “подряпуванням”, першінням у ділянці глотки. Слизова оболонка ротоглотки була набрякла, бліда чи з помірною гіперемією і ціанозом. На задній стінці глотки у 44 (22,4 %) пацієнтів виднілися гіперплазовані фолікули, що створювало враження “бруківки” і дало підставу говорити про гранульозний фарингіт. У 95 (48,5 %) хворих фарингіт поєднувався з тонзилітом, мигдалики були помірно набрякли й гіперемічні. У 28 (14,3 %) пацієнтів на піднебінних мигдаликах з'являлися нашарування як при фолікулярній ангіні, у 14 (7,1 %) хворих – як при лакунарній ангіні. У 5 (2,5 %) осіб виявлено одночасне ураження задньої стінки глотки, слизової оболонки носа та мигдаликів (ринофаринготонзиліт).

Виявлялося збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (підщелепних, передньовушних, шийних) – у 76 (38,8 %) хворих, що свідчить про залучення в патологічний процес лімфоїдної тканини. У 3 (1,5 %) хворих лімфовузли були незначно збільшеними, безболісними, м'якоеластичної консистенції, не злученими між собою й з навколишніми тканинами. У 2 (1 %) хворих пальпувалася збільшена печінка.

Фарингокон'юнктивальна гарячка спостерігалася у 48 (24,5 %) осіб і проявлялася кон'юнктивітом, фарингітом, ринітом, збільшенням лімфатичних вузлів, підвищенням температури тіла. Ця форма АІ розпочиналася гостро: у 22 (11,2 %) хворих виникали подрапування за грудиною, біль у горлі, закладання носа, ломота у всьому тілі, біль в очах. Перелічені симптоми виникали протягом перших двох днів хвороби.

Регіонарний лімфаденіт продовжував виявлятися у 6 (3,1 %) реконвалесцентів на момент виписки із стаціонару. Захворювання супроводжувалося також загальноінтоксикаційним синдромом (біль у м'язах і голові, слабкість, втрата апетиту) в усіх хворих. У 7 (3,6 %) осіб була діарея, вони скаржилися на переймоподібний біль по всьому животу, рідкі випорожнення. Температура тіла підвищувалася до 38-38,5 °С, з помірною загальною інтоксикацією. Ускладнення виникли у 5 (2,5 %) хворих і проявлялися синуїтом у 3 та отитом у 2 пацієнтів.

Респіраторно-синцитіальна інфекція (РС-інфекція) у 143 (80,3 %) пацієнтів перебігала із симптомами ураження верхніх дихальних шляхів, проявом чого були чхання, нежить, кашель, біль у горлі. У 111 (62,3 %) осіб хвороба супроводжувалося субфебрильним підвищенням температури тіла, у 58 (32,6 %) – фебрильним, у 9 (5,0 %) – температура тіла була в межах норми. У розпал недуги у 136 (76,4 %) хворих виникали кон'юнктивіт й склерит. Спостерігалися набряклість і гіперемія задньої стінки глотки і м'якого піднебіння у всіх хворих.

Більше 70 % хворих на РС-інфекцію, як і на інші ГРВІ, шпиталізовано також на другий день хвороби. У 35 (19,7 %) осіб РС-інфекція перебігала з ураженням бронхів, бронхіол. Клінічну картину в цих випадках складала висока температура тіла, нападоподібний кашель, періодичні напади ядухи, ціаноз, тахікардія, глухість серцевих тонів, в 10 (5,6 %) хворих ще й зниження артеріального тиску. Перкуторно в легенях виявляли емфізематозні ділянки у 68 (38,2 %) осіб. При аускультатії, на фоні жорсткого дихання, у 16 (9,0 %) хворих вислуховували сухі хрипи. У 36 (20,2 %) пацієнтів ознаки ураження легень і бронхів поєднувалися з явищами риніту, фарингіту. У 2 (1,1 %) хворих виникло загострення хронічного бронхіту, у 1 (0,6 %) – гнійний отит.

Клінічна симптоматика етіологічно не розшифрованих ГРВІ практично не відрізнялася від клінічних проявів з'ясованих інфекцій.

Динаміка клінічних ознак у хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології під впливом аерозольної інтерферонотерапії. Дослідженнями останніх років встановлено, що противірусний ефект ІФ пов'язаний не з їх прямою дією на віруси, а зі зміною обмінних процесів у клітинах, уражених вірусами. У результаті з'єднання молекул ІФ з рецепторами на поверхні клітин відбувається дерепресія, активація групи генів, локалізованих у людини в 21-й хромосомі. Цей процес супроводжується формуванням 12

нових внутрішньоклітинних білків, які відсутні у клітинах, що не піддались дії ІФ. У результаті зростає синтез нових ферментів – олігоаденілатсинтетази і латентної ендонуклеази, активізація яких призводить до пригнічення синтезу вірусних білків та розщеплення вірусних РНК, що утворились. Внаслідок цього нові вірусні частинки або взагалі не формуються, або їх число зменшується в багато десятків і навіть сотень разів [В.Ф. Попов, 2002; В.В. Бережной и соавт., 2003].

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії оцінювали шляхом аналізу клінічного перебігу хвороби. Встановлено, що навіть після одноразового сеансу інгаляцій у більшості хворих покращувався суб'єктивний стан.

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії у хворих на грип А при застосуванні Л-200 тис. МО полягала в усуненні головного болю, закладання носа, пітливості та гіперемії слизової оболонки ротоглотки ($P < 0,05-0,001$) (табл. 1).

Кращий лікувальний ефект спостерігався у підгрупах хворих, які отримували лаферон у дозах 500 тис. і 1 млн МО, при цьому швидше, ніж у підгрупі порівняння, зникали вищевказані симптоми ($P < 0,05-0,001$). Середня частота зникнення симптомів грипу А в межах 1-3 діб при лікуванні Л-200 тис. МО склала ($54,8 \pm 9,3$) %, на тлі терапії Л-500 тис. МО – ($75,2 \pm 7,1$) %, на тлі Л-1 млн МО – ($82,4 \pm 7,2$) %. Відмінність за цим показником між групами хворих, які одержували Л-200 тис. і Л-1 млн МО, була достовірною ($P < 0,05$).

У хворих на грип В динаміка клінічних ознак хвороби суттєво не відрізнялася від хворих на грип А. У хворих на АІ на тлі Л-200 тис. МО протягом перших трьох діб лікування частіше зникали такі симптоми, як гарячка, загальна слабкість, дряпання в горлі, закладання носа, нежить, пітливість і кашель порівняно з ТТ ($P < 0,05-0,001$). Із збільшенням дози лаферону до 500 тис. і 1 млн МО зростала частота усунення й інших симптомів. Разом з тим, у зазначений термін спостереження не відмічалось істотної різниці в частоті зникнення симптомів регіонарного лімфаденіту й кон'юнктивіту. Середня частота зникнення симптомів через 1-3 доби на тлі лікування Л-200 тис. МО у хворих на АІ становила ($54,7 \pm 6,9$) %, на тлі інгаляцій Л-500 тис. МО – ($66,8 \pm 6,6$) %, під впливом Л-1 млн МО – ($72,4 \pm 5,8$) %. Як і серед хворих на грип А, у пацієнтів на АІ відмінність за вказаним показником між групами, які одержували Л-200 тис. МО і Л-1 млн МО, була достовірною ($P < 0,05$).

Вивчення впливу аерозольної інтерферонотерапії на клінічний перебіг РС-інфекції показало, що через 1-3 доби лікування Л-200 тис. МО збільшувалося число хворих, у яких зникали досліджувані симптоми порівняно із хворими, які отримували ТТ.

При застосуванні лаферону в дозах 500 тис. МО і 1 млн МО спостерігався ще кращий клінічний ефект. При цьому частка хворих, у яких протягом 1-3 діб зникали такі симптоми, як гарячка, закладання носа, пітливість, кашель, на тлі Л-1 млн МО була

більшою, ніж у тих, які отримували інгаляції лаферону в дозі 200 тис. МО ($P < 0,05-0,01$). Частота зникнення симптомів через 1-3 доби на тлі лікування Л-200 тис. МО, в середньому, становила $(41,6 \pm 8,2)$ %, на тлі Л-500 тис. МО – $(73,0 \pm 7,8)$ %, на тлі Л-1 млн МО – $(84,9 \pm 6,5)$ %.

Як і серед хворих на грип А і В, АІ, у хворих та РС-інфекцію відмінність за цим показником між групами, які одержували Л-200 тис. МО і Л-1 млн МО, була достовірною ($P < 0,01$), а між тими, які отримували Л-500 тис. і Л-1 млн МО, – статистично недостовірною.

Таблиця 1

Наявність клінічних симптомів (у %) та їх тривалість у хворих на грип А при різних методах лікування ($M \pm m$)

Симптом	Традиційне лікування (n=30)			Аерозольна інтерферонотерапія					
	Тривання симптому, в добах			Л-200 (n=30)		Л-500 (n=30)		Л-1 млн (n=30)	
	1-3	4-6	≥7	Тривання симптому, в добах					
				1-3	4-6	1-3	4-6	1-3	4-6
Гарячка	50,0 ±9,1	33,3 ±8,6	16,7 ±6,8	64,0 ±9,6 $P < 0,001$	36,0 ±4,6 $P > 0,05$	86,6 ±6,2 $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$	13,4 ±3,1 $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$	93,4 ±7,3 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	6,6 ±4,5 $P > 0,05$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$
Головний біль	13,3 ±6,2	80,1 ±6,8	6,6 ±4,5	64,0 ±9,6 $P < 0,001$	36,0 ±4,6 $P < 0,001$	86,6 ±6,2 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$	13,4 ±2,8 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	93,4 ±7,3 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	6,6 ±4,5 $P > 0,05$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$
Дряпання в горлі та за грудиною	13,3 ±6,2	80,1 ±7,3	6,6 ±4,5	40,0 ±9,8 $P < 0,01$	60,0 ±5,8 $P > 0,05$	80,0 ±7,3 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$	20,0 ±4,4 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$	90,0 ±5,5 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	10,0 ±5,5 $P < 0,05$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$
Закладання носа	6,6 ±4,5	86,8 ±6,2	6,6 ±4,5	80,0 ±8,0 $P < 0,001$	20,0 ±4,2 $P < 0,001$	86,6 ±6,2 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	13,4 ±2,3 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	90,0 ±5,5 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	10,0 ±5,5 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Пітливість	13,3 ±6,2	86,7 ±6,8	10,0 ±5,5	64,0 ±9,6 $P < 0,001$	36,0 ±5,4 $P < 0,001$	86,6 ±6,2 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	13,4 ±3,6 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	93,4 ±7,3 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	6,6 ±4,5 $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Кашель	10,0 ±5,5	46,6 ±8,9	43,4 ±9,0	40,0 ±9,8 $P < 0,01$	60,0 ±4,3 $P < 0,05$	60,0 ±8,9 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	40,0 ±5,1 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	66,6 ±8,6 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	33,4 ±4,6 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Кон'юнктивіт	6,6 ±4,5	73,3 ±8,8	20,1 ±8,8	32,0 ±9,3 $P < 0,05$	68,0 ±5,4 $P < 0,05$	40,0 ±8,9 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	60,0 ±6,6 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	80,0 ±9,1 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$	20,0 ±4,1 $P > 0,001$ $P_1 > 0,05$

								$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
--	--	--	--	--	--	--	--	--------------	--------------

Примітки. P – достовірність відмінностей між групами, які одержували традиційну терапію, і тими, у комплексну терапію яких входила аерозольна інтерферонотерапія; P_1 – достовірність відмінностей між показниками хворих, які отримували Л-200 тис. МО, і тими, кому вводили Л-500 тис. МО і Л-1 млн МО; P_2 – достовірність відмінностей між показниками хворих, які одержували Л-500 тис. МО і Л-1 млн МО.

Аналіз ефективності аерозольної інтерферонотерапії при ГРВІ невстановленої етіології показав, що після застосування Л-200 тис. МО через 1-3 доби зростала частка пацієнтів, у яких зникали практично всі досліджувані симптоми, за винятком гіперемії слизової оболонки ротоглотки та кон'юнктивіту. Призначення лаферону в дозах 500 тис. МО і 1 млн МО призводило до ще більшого клінічного ефекту. Частка хворих, у яких через 1-3 доби зникали клінічні симптоми, на тлі лаферону в дозі 1 млн МО була більшою ніж тих, кому вводили Л-200 тис. МО ($P < 0,05-0,01$).

Середня частота зникнення симптомів у межах 1-3 діб на тлі лікування Л-200 тис. МО становила ($45,0 \pm 8,2$) %, на тлі Л-500 тис. МО – ($76,3 \pm 7,7$) %, на тлі Л-1 млн МО – ($85,8 \pm 7,5$) %. Як і серед хворих на грип А, В, АІ і РС-інфекцію, відмінність за цим показником між групами, які одержували Л-200 тис. МО і Л-1 млн МО, була достовірною ($P < 0,01$), а між пацієнтами, яким вводили Л-500 тис. МО і Л-1 млн МО, – статистично недостовірною.

Таким чином, застосування лаферону у вигляді аерозолу вже в дозі 200 тис. МО супроводжувалося швидшим регресом низки симптомів ГРВІ. Більш виражений лікувальний ефект спостерігався після застосування лаферону в дозах 500 тис. та 1 млн МО ($P < 0,001$).

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип А, грип В, аденовірусну інфекцію і ГРВІ невстановленої етіології під впливом різних методів лікування. Важливим аспектом дослідження було досягання репрезентативності підгруп на основі практично однакового вихідного (на момент початку терапії) рівня досліджуваних показників клітинного імунітету.

Застосування ТТ у хворих на грип А супроводжувалося збільшенням у крові кількості Лк – на 20,59 % ($P < 0,001$). Але істотних змін абсолютної і відносної кількості Лф, абсолютної та відносної кількості CD3+, CD4+, CD8+ не відбулось ($P > 0,05$).

У хворих на грип В у крові вірогідно збільшилася кількість Лк – на 15,73 % ($P < 0,01$), абсолютна кількість Лф – на 29,55 % ($P < 0,01$). Незначно зросли відносний вміст CD3+ – на 4,06 %, CD8+ – на 7,62 %.

У пацієнтів з АІ ТТ не викликала істотних відхилень у крові кількості Лк, відносної кількості Лф, CD4+, CD8+, абсолютної і відносної кількості CD3+ ($P > 0,05$).

Разом з тим, спостерігалось підвищення абсолютної кількості CD8+ – на 15,40 % (P<0,001).

Застосування ТТ у хворих на ГРВІ невістановленої етіології супроводжувалось збільшенням абсолютної кількості CD3+ і CD4+ (відповідно на 19,90 і 27,27 %, P<0,05) та незначним зростанням відносної кількості субпопуляцій CD3+ і CD8+ (відповідно на 3,07 % і 3,91 %, P>0,05). Прослідковувалась тенденція до збільшення у крові кількості Лф, відносної кількості CD4+ та співвідношення CD4+/CD8+.

Використання Л-200 в комплексній терапії хворих на грип А проявлялось зростанням більшості досліджуваних показників клітинного імунітету. Так, кількість Лк у крові підвищилась на 16,03 % (P<0,01), абсолютна кількість Лф – більше ніж у 2 рази, їх відносна кількість – на 10,67 % (P<0,05). Аналогічно збільшувалась відносна кількість CD3+ на 17,50 %, (P<0,05). На 108,8 % (P<0,05) зросла абсолютна кількість CD4+, їх відносна кількість – на 18,06 %. Підвищилась також кількість CD8+, абсолютне число – на 40,00 %, відносне – на 20,47 %. Наведені зміни були достовірними (P<0,001). Неістотними виявилися відхилення абсолютної кількості CD3+. Спостерігалось також підвищення співвідношення CD4+/CD8+ – на 38,00 % (P<0,001).

Застосування у комплексній терапії Л-200 у хворих на грип В супроводжувалось значнішим збільшенням кількості Лк у крові (на 15,91 %, P<0,01), абсолютного і відносного числа Лф (відповідно на 55,82 %, P<0,001 і 9,22 %, P<0,05), абсолютного числа CD3+ на 41,72 % (P<0,001), відносної кількості CD4+ на 17,73 % (P<0,001).

Призначення Л-200 у комплексному лікуванні хворих на АІ сприяло достовірному зростанню усіх досліджуваних показників. Так, кількість Лк у крові збільшилася на 18,39 % (P<0,01), абсолютна і відносна кількість Лф – відповідно на 31,61 і 23,26 % (P<0,001), CD3+ – на 126,30 (P<0,001) і 8,56 % (P>0,05), CD4+ – на 62,14 і 15,75 % (P<0,001), CD8+ – на 90,46 і 22,42 % (P<0,001). Зазначені відхилення зумовили й зростання співвідношення CD4+/CD8+ – на 34,17 % (P<0,001).

Застосування Л-200 у комплексній терапії ГРВІ невістановленої етіології супроводжувалось зростанням абсолютної та відносної кількості Лф і досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Так, вміст Лф підвищився більше ніж на 30,0 % (P<0,001), відносна кількість CD3+ – на 19,19 % (P<0,05), а абсолютна – на 131,3 % (P<0,001). Відносний вміст CD4+ і CD8+ відповідно збільшився на 32,46 і 43,18 % (P<0,001). Їх абсолютна кількість зросла відповідно на 97,30 і 50,48 % (P<0,001). Зазначені коливання субпопуляцій Т-лімфоцитів викликали підвищення співвідношення CD4+/CD8+ на 70,73 % (P<0,001).

Ще більше зростання показників клітинного імунітету виявлено у хворих на грип А після аерозольного застосування Л-500 (табл. 2). На тлі отримання зазначеної дози лаферону, кількість Лк у крові підвищилась на 30,17 % (P<0,001). Абсолютна кількість

Лф і CD3+ зросла більше ніж у 2 рази, CD4+ – більше ніж у 4 рази (P<0,001). Абсолютна кількість CD8+ зросла більше ніж у півтори рази (P<0,001). Відносна кількість досліджуваних показників теж збільшилася: Лф – на 43,88 %, CD3+ – на 80,82 %, CD4+ – на 66,73 %, CD8+ – на 55,19 % (P<0,001). Спостерігалось й істотне зростання співвідношення CD4+/CD8+ – більше ніж у 2,5 рази (P<0,001).

Таблиця 2

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип А, в комплексну терапію яких входив лаферон в аерозолі у добовій дозі по 500 тис. МО (n=30, M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк, $\times 10^9$, $\times \text{л}^{-1}$	5,07±0,15	6,42±0,10	+30,17±4,44	<0,001
Лф, %	23,93±0,35	34,20±0,62	+43,88±3,54	<0,001
Лф, $\times 10^9$, $\times \text{л}^{-1}$	0,68±0,05	2,05±0,03	+268,7±38,1	<0,001
CD3+, %	41,10±1,22	72,67±0,36	+80,82±4,80	<0,001
CD3+ $\times 10^9$, $\times \text{л}^{-1}$	0,49±0,03	1,40±0,02	+222,1±24,8	<0,001
CD4+, %	26,27±0,36	43,57±0,35	+66,73±2,59	<0,001
CD4+ $\times 10^9$, $\times \text{л}^{-1}$	0,25±0,02	1,01±0,02	+428,1±52,9	<0,001
CD8+, %	24,43±0,39	37,63±0,24	+55,19±2,68	<0,001
CD8+ $\times 10^9$, $\times \text{л}^{-1}$	0,30±0,02	0,75±0,02	+178,7±18,2	<0,001
CD4+/CD8+	0,38±0,02	1,32±0,01	+285,7±24,6	<0,001

Примітка (тут і далі). P – достовірність відмінностей між абсолютними показниками, встановленими при вступі та виписуванні.

Збільшення добової дози лаферону до 500 тис. МО у комплексній терапії хворих на грип В викликало зростання кількості Лк у крові на 24,10 % (P<0,001). Майже удвічі підвищилася абсолютна кількість CD3+, CD4+, CD8+ (P<0,001), їх відносне число зросло відповідно на 34,05, 60,76 і 54,47 % (P<0,001). Значно збільшилося співвідношення CD4+/CD8+ – більше ніж у 2 рази (P<0,001).

Застосування у комплексній терапії хворих на АІ Л-500 супроводжувалося зростанням кількості у крові Лк на 24,84 %, абсолютної і відносної кількості Лф – відповідно на 57,54 і 34,59 %, CD3+ – на 96,57 і 15,28 %, CD4+ – на 114,8 і 17,76 %, CD8+ – на 60,61 і 25,48 %, співвідношення CD4+/CD8+ – на 87,86 %. Всі виявлені зміни були вірогідними (P<0,001).

Ще більше зростання показників клітинного імунітету спостерігалися у хворих на ГРВІ невстановленої етіології після застосування у комплексній терапії Л-500. Суттєво зростав відносний і абсолютний вміст Лф (на 44,01 і 73,19 % відповідно, P<0,001).

Абсолютний вміст CD3+, CD4+ і CD8+ збільшувався відповідно на 123,8, 107,8 і 107,5 % (P<0,001), їх відносна кількість підвищувалася відповідно на 19,88, 38,30 і 61,80 % (P<0,001). Все це супроводжувалося значним збільшенням співвідношення CD4+/CD8+ – на 95,81 % (P<0,001).

При збільшенні дози лаферону до 1 млн МО у хворих на грип А на 25,84 % у крові зросла кількість Лк (P<0,001), на 84,22 % – абсолютна кількість Лф (P<0,001). Їх відносна кількість зросла більше ніж у 4 рази (P<0,001). Зростала й абсолютна кількість субпопуляцій CD3+ – на 35,60 %, CD4+ – на 69,44 %, CD8+ – на 70,50 % (P<0,001). Виявлено значне збільшення й відносного вмісту зазначених субпопуляцій Т-лімфоцитів – більше ніж у 3 рази (P<0,001). Все це сприяло істотному підвищенню більше ніж у 3 рази співвідношення CD4+/CD8+ (P<0,001).

Підвищення дози лаферону до 1 млн МО у комплексній терапії хворих на грип В супроводжувалося збільшенням майже у 2 рази абсолютних кількісних значень Лф і CD4+, CD3+ – у 1,5 рази, CD8+ – більше ніж у 2 рази (P<0,001). Так само відмічалось виражене підвищення відносних показників: Лф – на 55,71 %, CD3+ – на 31,31 %, CD4+ – на 71,10 %, CD8+ – на 50,84 % (P<0,001). Спостерігалось більше ніж двократне підвищення співвідношення CD4+/CD8+ (P<0,001).

На рисунку 1 показано вплив ТТ і лаферону в дозі 1 млн МО на динаміку змін відносної кількості CD4+ у хворих на грип А і В, АІ та ГРВІ невстановленої етіології.

Рис. 1. Приріст (у %) відносної кількості CD4-лімфоцитів у хворих на грип А і В, АІ та ГРВІ невстановленої етіології на тлі застосування ТТ і лаферону в добовій дозі 1 млн МО порівняно з початковим періодом.

У хворих на АІ після аерозольного застосування Л-1 млн МО як абсолютна, так і відносна кількість Лф виявились на 40,81 і 29,00 % більшими, а CD3+ – на 83,39 і 28,07 % (P<0,001). Більш вираженим було зростання абсолютної і відносної кількості CD4+ – на 144,1 і 80,43 % і CD8+ – на 96,28 та 32,97 %, співвідношення CD4+/CD8+ – на 76,49 % (P<0,001). Збільшення дози лаферону до 1 млн МО у хворих на ГРВІ невстановленої етіології зумовлювало ще більше зростання абсолютних значень кількості Лф – на 73,37 %, P<0,001), CD3+ і CD8+ – майже у 1,5 рази, CD4+ – більше ніж у 1,5 рази (P<0,001). Співвідношення CD4+/CD8+ після застосування у комплексній терапії Л-1 млн МО порівняно з початковим періодом зросло на 163,7 % (P<0,001).

Призначення ПФ до комплексної терапії хворих на грип А супроводжувалося збільшенням абсолютного числа Лк у крові – на 21,34 % (P<0,001). Відносна кількість Лф підвищилася на 15,33 % (P<0,001). На тлі ПФ підвищилися відносні кількості CD3+, CD4+ і CD8+ – відповідно на 12,39, 33,74 і 13,66 % (P<0,05). Лікування ПФ достовірно не змінило абсолютний вміст субпопуляцій CD4+ і CD8+ (P>0,05). Зазначені коливання

кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів супроводжувалися й збільшенням співвідношення CD4+/CD8+ – на 37,56 % (P<0,001).

Застосування ПФ у комплексній терапії хворих на грип В сприяло помірним відхиленням досліджуваних показників без змін абсолютної кількості Лф, абсолютної і відносної кількості CD3+, а також співвідношення CD4+/CD8+. Виявлено збільшення кількості у крові Лк на 11,74 % (P<0,01), відносної кількості Лф на 11,84 % (P<0,05), абсолютної і відносної кількості CD4+ (відповідно на 22,42 і 17,10 %, P<0,001), CD8+ (відповідно на 54,57 %, P<0,001 і 5,70 %, P>0,05).

На тлі застосування ПФ у хворих на АІ збільшувався вміст Лк – на 27,44 % (P<0,001). Зростали абсолютна і відносна кількість Лф – на 29,12 і 13,53 %, CD3+ – на 56,85 і 28,34 %, CD4+ – на 104,9 і 15,15 %, CD8+ – на 20,56 і 35,53 % (P<0,01-0,001). Суттєво збільшувалося і співвідношення CD4+/CD8+ (на 63,40 %, P<0,001).

Використання у комплексному лікуванні хворих на ГРВІ нестановленої етіології ПФ супроводжувалося помірними змінами в показниках клітинного імунітету. Відзначено незначне збільшення в периферичній крові кількості Лк – на 8,85 % (P>0,05). Абсолютна кількість Лф і CD8+ під впливом ПФ не зазнавали істотних змін. Привертає увагу збільшення відносного числа Лф і досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів – у середньому на 11,30-22,70 % (P<0,05-0,001). Застосування окремо ПФ викликало також й достовірне збільшення співвідношення CD4+/CD8+ – на 49,14 % (P<0,001).

При поєднанні Л-500 з ПФ у терапії хворих на грип А виявлено відхилення показників клітинного імунітету (табл. 3). Як і в попередніх групах, суттєво підвищилася кількість Лк і Лф у крові (P<0,001). Так, абсолютне число Лк збільшилось на 31,80 %. Відносна кількість Лф підвищилася на 71,95 %. Зазначені відхилення були достовірними (P<0,001).

Таблиця 3

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на грип А, в комплексну терапію яких входили Л-500 з ПФ у поєднанні (n=30, M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк x10 ⁹ , x л ⁻¹	4,96±0,09	6,48±0,11	+31,80±3,19	<0,001
Лф, %	21,57±0,33	36,80±0,30	+71,95±3,22	<0,001
Лф x 10 ⁹ , x л ⁻¹	0,28±0,02	1,25±0,03	+234,5±22,3	<0,001
CD3+, %	54,83±0,80	74,07±0,34	+35,94±2,14	<0,001
CD3+ x 10 ⁹ , x л ⁻¹	0,40±0,02	1,57±0,01	+344,7±31,18	<0,001
CD4+, %	23,57±0,26	44,47±0,22	+89,38±2,38	<0,001
CD4+ x 10 ⁹ , x л ⁻¹	0,25±0,02	0,99±0,02	+365,0±41,1	<0,001
CD8+, %	22,40±0,32	38,60±0,20	+73,22±2,39	<0,001
CD8+ x 10 ⁹ , x л ⁻¹	0,23±0,02	0,79±0,02	+311,7±34,2	<0,001
CD4+/CD8+	0,36±0,02	1,38±0,02	+342,1±41,8	<0,001

Абсолютне число досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів CD3+, CD4+ і CD8+ зросло більше ніж у 3 рази (P<0,001), їх відносний рівень – відповідно на 35,94, 89,38 і 73,22 % (P<0,001). Більше ніж утричі підвищилось також у цій групі хворих співвідношення CD4+/CD8+ (P<0,001).

Комбінування Л-500 з ПФ у хворих на грип В зумовило практично ідентичні зміни більшості досліджуваних показників клітинного імунітету, як застосування Л-1 млн МО. Спостерігався лише більший приріст абсолютної кількості Лф на тлі комбінованої терапії і зменшення в цих умовах приросту їх відносної кількості (P<0,05).

Поєднане використання у хворих на АІ Л-500 з ПФ супроводжувалося аналогічним позитивним ефектом. Спостерігалось збільшення абсолютної і відносної кількості Лф – відповідно на 31,60 і 24,16 % (P<0,001). Зросла абсолютна і відносна кількість CD3+ – на 85,16 і 37,77 % (P<0,001), CD4+ – на 126,70 і 26,30 % (P<0,001), CD8+ – на 72,53 % (P<0,001) і 29,87 % (P<0,05), виявлено збільшення співвідношення CD4+/CD8+ – на 72,21 % (P<0,001). Досить результативним виявилось застосування у комплексній терапії Л-500 разом з ПФ у хворих на ГРВІ невідомої етіології. При виписуванні із стаціонару порівняно з вихідним рівнем спостерігалось значне збільшення числа Лф і субпопуляцій Т-лімфоцитів. Абсолютний вміст Лф і CD8+ зростав більше ніж на 60 % (P<0,001), CD3+ і CD4+ – майже у 1,5 рази (P<0,001). Відносний вміст зазначених показників підвищувався в середньому на 28,80-51,23 % (P<0,001), а співвідношення CD4+/CD8+ – збільшувалося на 128,0 % (P<0,001).

Динаміка змін серцево-судинної системи у хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невідомої етіології під впливом аерозольної інтерферонотерапії. Аерозольна інтерферонотерапія проявляла також виражений лікувальний ефект на функціональний стан серцево-судинної системи.

На тлі отримання Л-200 тис. МО середня частота зникнення клінічних симптомів порушення функції серцево-судинної системи серед пацієнтів на грип А через 1-3 доби лікування склала (35,2±7,0) %, на грип В – (37,4±6,5) %, на АІ – (57,2±9,4) %, на РС-інфекцію – (52,0±9,0) %, на ГРВІ невідомої етіології – (47,5±8,5) %, P<0,001) (табл. 4).

Таблиця 4

Наявність клінічних проявів ураження серцево-судинної системи (у %) та їх тривалість у хворих на грип А при різних методах лікування (M±m)

Симптом	Традиційне лікування (n=30)			Аерозольна інтерферонотерапія		
	Тривання симптому, в добах			Л-200 (n=30)	Л-500 (n=30)	Л-1 млн (n=30)
	1-3	4-6				

			≥7	Тривання симптому, в добах					
				1-3	4-6	1-3	4-6	1-3	4-6
Біль у серці	6,6 ±4,5	83,4 ±6,8	10,0 ±5,5	20,6 ±7,5 P>0,05	79,4 ±3,5 P>0,05	33,3 ±5,4 P<0,001 P ₁ >0,05	66,7 ±8,6 P>0,05 P ₁ >0,05	93,4 ±3,0 P<0,01 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	6,6 ±4,5 P<0,05 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
Тахікардія	10,0 ±5,5	80,0 ±7,3	10,0 ±5,5	17,2 ±7,0 P>0,05	82,8 ±4,0 P>0,05	66,7 ±8,6 P<0,001 P ₁ <0,001	33,3 ±5,4 P<0,001 P ₁ <0,001	73,3 ±8,1 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	26,7 ±4,2 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Систолічний шум над верхівкою серця	6,6 ±4,5	83,4 ±6,8	10,0 ±5,5	24,2 ±8,0 P>0,05	75,8 ±5,0 P>0,05	66,7 ±8,6 P<0,001 P ₁ <0,01	33,3 ±5,4 P<0,001 P ₁ <0,01	80,0 ±7,3 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	20,0 ±5,3 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Ослаблення серцевих тонів	13,4 ±6,2	80,0 ±6,8	6,6 ±4,5	20,6 ±7,5 P>0,05	79,4 ±6,5 P>0,05	30,0 ±3,4 P>0,05 P ₁ >0,05	70,0 ±4,4 P>0,05 P ₁ >0,05	70,0 ±4,4 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	30,0 ±3,4 P<0,001 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Аритмія	80,1 ±7,3	13,3 ±7,3	6,6 ±4,5	93,4 ±5,1 P<0,01	6,6 ±4,5 P<0,05	93,4 ±3,0 P<0,01 P ₁ >0,05	6,6 ±4,5 P<0,05 P ₁ >0,05	93,4 ±3,0 P<0,01 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	6,6 ±4,5 P<0,05 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05

На тлі лікування Л-500 частота зникнення клінічних симптомів у хворих на грип А через 1-3 доби лікування становила (76,7±7,4) %, на грип В – (80,0±8,8) %, на АІ – (76,6±6,6) %, на РС-інфекцію – (80,0±7,1) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (82,0±7,4) % (P<0,001); після застосування Л-1 млн МО у хворих на грип А – (86,0±5,9) %, на грип В – (89,2±8,0) %, на АІ – (92,7±4,6) %, на РС-інфекцію – (90,7±4,6) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (85,8±7,5) % (P<0,001).

Відмінність за цим показником між групами, які одержували Л-200 тис. і Л-1 млн МО, була достовірною (P<0,001). Середня частота зникнення цих симптомів при ТТ у хворих на грип А становила (23,3±5,6) %, на грип В – (25,3±5,8) %, на АІ – (28,0±7,2) %, на РС-інфекцію – (26,6±7,0) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (26,0±7,2) % (P<0,05).

Аерозольна інтерферонотерапія проявляла виражений вплив і на динаміку ЕКГ-змін у всіх групах хворих. Збільшення частки пацієнтів, в яких зникали порушення ЕКГ, залежало від дози лаферону (табл. 5).

Частота зникнення ЕКГ-змін у пацієнтів з грипом А через 1-3 доби лікування на тлі використання Л-200 у середньому становила (21,2±6,8) %, з грипом В – (23,1±7,5) %, з АІ – (26,3±4,0) %, з РС-інфекцією – (30,0±8,0) %, з ГРВІ невстановленої етіології – (20,1±7,2) % (P<0,05); на тлі лікування Л-500 у хворих на грип А – (43,8±5,8) %, на грип В – (45,7±8,5) %, на АІ – (50,6±6,7) %, на РС-інфекцію – (50,5±8,1) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (50,5±8,1) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (50,5±8,1) %.

на ГРВІ невстановленої етіології – (40,4±4,5) % (P<0,01); за лікування Л-1 млн МО у хворих на грип А – (68,9±8,3) %, на грип В – (70,9±8,0) %, на АІ – (73,3±4,7) %, на РС-інфекцію – (73,3±7,7) %, на ГРВІ невстановленої етіології – (84,0±8,2) % (P<0,001).

Виявлені зміни з боку серцево-судинної системи у 2 (1,0 %) хворих на грип А були розцінені як інфекційно-токсичний міокардит; у 8 (4,1 %) хворих на грип А, у 3 (1,6 %) – на грип В, у 3 (1,5 %) – на АІ – як міокардіодистрофія. Всі вони отримували ТТ. У решти хворих були функціональні зміни, які зникали із зменшенням інтоксикаційного синдрому.

Таким чином, аерозольне введення лаферону сприяло зникненню змін ЕКГ у хворих на ГРВІ різної етіології. Ефект, як і за іншими ознаками, був дозозалежним і найкращим при добовій дозі 1 млн МО протягом трьох днів.

Таблиця 5

Наявність ЕКГ-змін (у %) і їх тривалість у хворих на грип А при аерозольній інтерферонотерапії та традиційному лікуванні (M±m)

Показник	Традиційне лікування (n=30)			Аерозольна інтерферонотерапія					
	Тривання показника, в добах			Л-200 (n=30)		Л-500 (n=30)		Л-1 млн (n=30)	
	1-3	4-6	≥7	Тривання показника, в добах					
				1-3	4-6	1-3	4-6	1-3	4-6
Ішемія зубця Т	10,0 ±5,5	83,4 ±6,8	6,6 ±4,5	27,5 ±8,3 P<0,05	72,5 ±3,3 P<0,001	66,7 ±8,6 P<0,001 P ₁ <0,01	33,3 ±3,2 P<0,001 P ₁ <0,01	73,3 ±8,1 P<0,001 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	26,7 ±4,2 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Синусова тахікардія	20,0 ±7,3	73,4 ±7,7	6,6 ±4,5	20,6 ±7,5 P<0,05	79,4 ±4,6 P<0,001	36,6 ±8,8 P>0,05 P ₁ >0,05	63,4 ±4,1 P>0,05 P ₁ >0,05	60,0 ±8,9 P<0,001 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05	40,0 ±5,3 P<0,01 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05
Синусова аритмія	10,0 ±5,5	80,4 ±6,8	6,6 ±4,5	27,5 ±8,3 P<0,05	72,5 ±6,3 P<0,001	56,4 ±9,1 P<0,01 P ₁ <0,05	46,6 ±4,3 P<0,01 P ₁ <0,05	70,0 ±8,4 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	30,0 ±6,4 P<0,001 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05
Депресія сегмента ST більше 1 мм	6,6 ±4,5	73,4 ±8,1	20,0 ±7,3	20,6 ±7,5 P>0,05	79,4 ±4,3 P<0,001	33,3 ±8,3 P<0,05 P ₁ >0,05	66,7 ±8,6 P<0,001 P ₁ <0,05	80,0 ±7,3 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	20,0 ±7,3 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001

Суправентрикулярна екстрасистолія	6,6 ±4,5	86,8 ±5,5	6,6 ±4,5	17,2 ±7,0 P<0,05	82,8 ±3,3 P<0,001	33,3 ±8,6 P<0,05 P ₁ >0,05	66,7 ±3,6 P<0,001 P ₁ <0,05	73,3 ±8,1 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	26,7 ±4,5 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
Шлуночкова екстрасистолія	6,6 ±4,5	86,8 ±5,5	6,6 ±4,5	13,8 ±6,4 P>0,05	86,2 ±5,4 P<0,001	36,6 ±8,8 P<0,05 P ₁ <0,05	63,4 ±4,1 P<0,001 P ₁ <0,05	56,6 ±9,0 P<0,001 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05	43,4 ±4,2 P<0,001 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії оцінювали також шляхом аналізу динаміки змін показників ендогенної інтоксикації організму (ЛПІ, ЛІ, ІЗЛК). Встановлено значне зростання їх в усіх групах хворих у розпал хвороби, статистично достовірну залежність від активності інфекційного процесу.

Отримані результати проведеної терапії у хворих на грип А показали, що частота зниження до норми ЛПІ, ЛІ та ІЗЛК вже через 4-6 діб була більшою ніж серед хворих з традиційним лікуванням (P<0,001). В останніх аналогічний позитивний ефект досягався лише після 7-10-го дня лікування. Застосування Л-200 тис. МО через 4-6 діб лікування не супроводжувалося зростанням числа пацієнтів, в яких знижувалися до норми досліджувані показники ендогенної інтоксикації. Збільшення дози лаферону до 500 тис. МО вело до зростання числа пацієнтів, в яких нормалізувалися зазначені показники (P<0,001). Призначення лаферону в дозі 1 млн МО викликало ще кращий лікувальний ефект (P<0,001).

Частота нормалізації показників ендогенної інтоксикації серед пацієнтів з грипом А через 4-6 діб на тлі лікування Л-200 тис. МО, в середньому, склала (33,3±8,6) %, з грипом В – (35,5±8,1) %, з АІ – (32,3±7,1) %, з РС-інфекцією – (31,1±8,1) %, з ГРВІ невідомої етіології – (30,3±7,7) %; на тлі лікування Л-500 тис. МО у хворих з грипом А – (56,6±9,0) %, з грипом В – (59,1±8,2) %, з АІ – (61,1±8,8) %, з РС-інфекцією – (70,0±5,6) %, з ГРВІ невідомої етіології – (78,9±5,5) % (P<0,001). Після застосування Л-1 млн МО у хворих на грип А сумарна середня частота нормалізації показників ендогенної інтоксикації через 4-6 діб становила (83,3±6,7) %, на грип В – (86,0±7,1) %, на АІ – (92,3±4,6) %, на РС-інфекцію – (90,0±7,3) %, на ГРВІ невідомої етіології – (90,1±4,0) % (P<0,001).

Таким чином, аналіз результатів аерозольної інтерферонотерапії за рівнем показників ендогенної інтоксикації організму показав, що найефективнішим було лікування у групах хворих, які отримували лаферон у дозі 1 млн МО.

Встановлено сильну пряму кореляційну залежність між тяжкістю перебігу, змінами з боку серцево-судинної системи і рівнем ендогенної інтоксикації організму. Так, у хворого з мікардитом, гарячка була гектичною, ЛПІ становив 6,4 (норма – 0,3-1,0).

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з протекфлазидом у хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології. Протекфлазид – новий лікувальний засіб рослинного походження, що пригнічує ДНК-полімеразу, тимідинкіназу, зворотну транскриптазу в клітинах, інфікованих вірусами. Це призводить до зниження здатності або повного блокування реплікації вірусної ДНК. Протекфлазид збільшує також продукцію ендогенних α - та γ -ІФ, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної інфекції та загальний рівень імунного статусу організму людини [В.І. Матяш, А.О. Руденко, 2004].

Після поєданого застосування аерозольної інтерферонотерапії з ПФ спостерігався кращий лікувальний ефект порівняно із хворими, які отримували тільки аерозольну інтерферонотерапію. Динаміка клінічних ознак залежала від нозологічної форми та ступеня інтоксикації. У хворих на грип А ця терапія вже протягом перших трьох діб сприяла частішому зникненню клінічних симптомів хвороби. Найшвидше зникали гарячка, загальна слабкість, головний біль, кашель. Найдовше утримувались такі ознаки, як збільшення лімфатичних вузлів, кон'юнктивіт – у $56,6 \pm 6,2$ і $60,0 \pm 7,3$ % хворих. Проте вже через 4-6 діб ці симптоми щезали в переважній більшості пацієнтів, в той час як на тлі традиційного лікування лімфаденіт продовжував зберігатися у всіх хворих. Середня частота зникнення симптомів через 1-3 доби на тлі запропонованого лікування склала $(72,7 \pm 7,2)$ %. Відмінність за цим показником між групами хворих, які одержували традиційне і запропоноване лікування, була достовірною ($P < 0,001$).

У хворих на грип В клінічна ефективність Л-500 тис. МО з ПФ була аналогічною, як і при грипі А. Також через 1-3 доби лікування частка пацієнтів, в яких зникали основні клінічні симптоми, була достовірно більшою порівняно з ТТ. Спостерігалася тенденція до більшої клінічної ефективності запропонованого лікування у хворих на грип В, ніж на грип А. Середня частота зникнення симптомів через 1-3 доби лікування на тлі комбінації Л-500 з ПФ склала $(70,6 \pm 7,2)$ %, що було статистично достовірно більшим ніж при традиційному лікуванні ($P < 0,001$).

У хворих на АІ та РС-інфекцію результат застосування аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з протекфлазидом виявився ефективним також через 1-3 доби лікування. Частка хворих, в яких щезали досліджувані симптоми в цей термін спостереження в групах, які отримували аерозольну інтерферонотерапію в комбінації з протекфлазидом, була достовірно більшою ніж у групах, які отримували традиційну терапію. Найчастіше зникали гарячка, загальна слабкість, закладання носа, нежить і кашель ($P < 0,001$).

Лімфаденіт і кон'юнктивіт у хворих на АІ зникали повільніше – з частотою $(22,2 \pm 8,0)$ і $(29,6 \pm 8,8)$ %, у хворих на РС-інфекцію – $(36,6 \pm 8,0)$ і $(56,6 \pm 8,8)$ %, проте

результат був кращим, ніж у хворих, яких лікували традиційно ($P < 0,05$). Середня частота зникнення симптомів у хворих на АІ через 1-3 доби запропонованої терапії склала $(60,8 \pm 5,1) \%$, у хворих на РС-інфекцію – $(70,1 \pm 9,0) \%$, тобто була більшою ніж при традиційному лікуванні ($P < 0,001$).

У хворих на ГРВІ невстановленої етіології гарячка, загальна слабкість, кашель при застосуванні аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з протекфлазидом зникали також через 1-3 доби лікування. Як і в попередніх групах, найнижчою була частота зникнення лімфаденіту і кон'юнктивіту, становила відповідно $(23,4 \pm 7,7)$ і $(30,0 \pm 8,4) \%$, проте результат був кращим, ніж серед хворих, яких лікували традиційно ($P < 0,05$).

Середня частота зникнення симптомів через 1-3 доби лікування на тлі поєднаного застосування Л-500 тис. МО з протекфлазидом склала $(61,2 \pm 5,2) \%$, тобто була більшою ніж при традиційному лікуванні ($P < 0,001$), проте достовірно не відрізнялася від хворих на грип А, В та АІ.

Таким чином, при застосуванні аерозольної інтерферонотерапії (лаферон у дозі 500 тис. МО щодня 3 дні поспіль) у поєднанні з протекфлазидом (по 10 крапель 3 рази на день) у хворих на різні ГРВІ вже через 1-3 доби спостерігалось суттєве зниження частоти клінічних симптомів досліджуваної патології порівняно із хворими, яких лікували традиційно.

Аерозольна інтерферонотерапія в комбінації з ПФ сприяла також швидкому усуненню змін серцево-судинної системи. У хворих на грип А через 1-3 доби лікування частіше зникала більшість відповідних симптомів (тахікардія, біль у серці, систолічний шум над верхівкою серця, ослаблення серцевих тонів, аритмія), у той час як на тлі традиційного лікування ці порушення зникали пізніше. У хворих на грип В, АІ, РС-інфекцію та ГРВІ невстановленої етіології результат був аналогічним. Зазначені показники були кращими, ніж у групах з ТТ ($P < 0,05-0,01$). Середня частота зникнення клінічних ознак ураження серцево-судинної системи у хворих на грип А через 1-3 доби лікування склала $(72,0 \pm 7,5) \%$, у хворих на грип В – $(72,9 \pm 7,3) \%$, на АІ – $(90,7 \pm 5,3) \%$, на РС-інфекцію – $(86,0 \pm 5,3) \%$, на ГРВІ невстановленої етіології – $(85,3 \pm 6,12) \%$, що було більшим, ніж при традиційному лікуванні ($P < 0,001$). У традиційно лікованих хворих на грип А цей показник становив лише $(23,3 \pm 5,0) \%$, на грип В – $(24,6 \pm 5,6) \%$, на АІ – $(46,0 \pm 7,5) \%$, на РС-інфекцію – $(38,0 \pm 7,5) \%$, на ГРВІ невстановленої етіології – $(26,0 \pm 7,2) \%$.

Поєднане застосування Л-500 з ПФ проявляло виражений лікувальний вплив і на динаміку ЕКГ-змін. При цьому, середня частота зникнення ЕКГ-змін через 1-3 доби лікування у хворих на грип А становила $(80,0 \pm 6,0) \%$, що було достовірно більшим ніж у традиційно лікованій групі – $(13,8 \pm 5,3) \%$ з рівнем значущості $P < 0,001$.

Аналогічний результат було виявлено й у групах хворих на грип В, АІ, РС-інфекцію і ГРВІ невстановленої етіології. Середня частота зникнення ЕКГ-змін через 1-3 доби на тлі запропонованого лікування у хворих на грип В становила $(82,3 \pm 6,7)$ %, на АІ – $(86,0 \pm 6,6)$ %, на РС-інфекцію – $(80,1 \pm 6,6)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(84,4 \pm 5,7)$ %. У традиційно лікованих хворих на грип В цей показник становив в середньому $(16,6 \pm 5,2)$ %, на АІ – $(22,7 \pm 5,9)$ %, на РС-інфекцію – $(26,0 \pm 5,9)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(23,2 \pm 6,7)$ %. Всі значення були достовірно більшими у хворих, які отримували Л-500 з ПФ, порівняно з ТТ ($P < 0,001$).

Таким чином, результати впливу аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з ПФ на перебіг ГРВІ різної етіології показали, що через 1-3 доби лікування спостерігалось істотне зниження частоти проявів більшості симптомів ураження серцево-судинної системи порівняно з хворими, яких лікували традиційно.

Аерозольна інтерферонотерапія в комбінації з ПФ суттєво впливала на зниження показників ендогенної інтоксикації організму. Отримані результати проведеної терапії у всіх групах хворих показали, що частота нормалізації ЛШ, ЛІ та ІЗЛК вже через 4-6 діб була більшою, ніж серед хворих з традиційним лікуванням ($P < 0,001$). Сумарна частота зникнення ознак ендогенної інтоксикації у хворих на грип А через 4-6 діб на тлі Л-500 з ПФ становила $(90,0 \pm 5,1)$ %, у хворих на грип В – $(92,4 \pm 6,3)$ %, на АІ – $(92,5 \pm 4,8)$ %, на РС-інфекцію – $(86,6 \pm 5,1)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(92,3 \pm 5,3)$ %, що достовірно відрізнялося від хворих, яких лікували традиційно ($P < 0,001$). В останніх такий позитивний ефект досягався значно пізніше.

Отже, аерозольна інтерферонотерапія в комбінації з ПФ у хворих на ГРВІ різної етіології супроводжувалась зниженням рівня ендогенної інтоксикації організму, який в понад 80 % пацієнтів досяг норми через 4-6 діб лікування, у той час як при ТТ – пізніше.

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії в поєднанні з НВЧ-терапією при грипі А, грипі В, аденовірусній та респіраторно-синцитіальній інфекціях і ГРВІ невстановленої етіології. НВЧ-випромінювання проявляє збуджувальний ефект на рецепторний апарат біологічно активних точок з подальшою центробіжною імпульсацією, яка змінює діяльність вегетативної, ендокринної та імунної систем. Відповідь організму проявляється за типом шкірно-вісцеральних рефлексів, а також загальної реакції, направленої на підвищення адаптаційних і захисних функцій організму, що дозволяє йому протистояти зовнішнім й внутрішнім агресивним факторам [В.Н. Кидалов и соавт., 2001; Е.Н. Чуян и др., 2003].

Застосування аерозольної інтерферонотерапії (лаферон у дозі 500 тис. МО щодня протягом 3 днів) у поєднанні із НВЧ-терапією (1 сеанс на день тривалістю 10 хв 5 днів

поспіль на біологічно активні точки вушної раковини) також ефективно впливало на динаміку клінічних симптомів у всіх групах хворих.

У хворих на грип А і В запропоноване лікування вже через 1-3 доби сприяло частішому зникненню клінічних ознак хвороб. Найшвидше зникали гарячка, головний біль, кашель, загальна слабкість. Разом з тим, такі симптоми, як збільшення лімфатичних вузлів, гіперемія слизової оболонки ротоглотки, кон'юнктивіт зберігалися довше – у $(20,3 \pm 7,7)$ - $(33,4 \pm 8,6)$ % хворих. Однак уже на 4-5-ту доби ці симптоми щезали в переважній більшості пацієнтів.

На рисунку 2, на прикладі тривалості кашлю у хворих на грип А та РС-інфекцію, показана ефективність аерозольної інтерферонотерапії, окремо та в поєднанні з ПФ чи НВЧ-терапією. Найбільш ефективним було лікування у підгрупах хворих, які отримували Л-1 млн МО та Л-500 тис. МО в поєднанні з ПФ ($P < 0,001$).

У хворих на АІ, РС-інфекцію і ГРВІ невстановленої етіології відмічено тенденцію до більшої клінічної ефективності запропонованого лікування, ніж у хворих на грип А і В. Середня частота зникнення симптомів через 1-3 доби терапії у хворих на грип А склала $(59,3 \pm 7,7)$ %, на грип В – $(63,3 \pm 7,7)$ %, на АІ – $(75,3 \pm 8,5)$ %, на РС-інфекцію – $(66,0 \pm 8,3)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(69,4 \pm 7,7)$ %. На тлі традиційного лікування цей показник у хворих на грип А становив $(17,6 \pm 6,1)$ %, на грип В – $(16,3 \pm 5,9)$ %, на АІ – $(20,0 \pm 6,2)$ %, на РС-інфекцію – $(14,0 \pm 6,7)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(17,0 \pm 6,2)$ %. Відмінність за цим інтегральним показником між групами хворих, які одержували традиційне і запропоноване лікування, була достовірною ($P < 0,001$).

Отже, при застосуванні аерозольної інтерферонотерапії (лаферон у дозі 500 тис. МО щодня протягом 3 днів) у поєднанні із НВЧ-терапією у хворих на досліджені ГРВІ вже через 1-3 доби відмічається достовірне зниження частоти симптомів захворювань порівняно із хворими, яких лікували традиційно.

Виявлено істотний вплив комбінації аерозолі лаферону в дозі 500 тис. МО з НВЧ-терапією на динаміку зникнення змін серцево-судинної системи. При цьому середня частота зникнення відповідних клінічних ознак у хворих на грип А на тлі традиційного лікування склала $(22,0 \pm 6,3)$ %, після застосування аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з НВЧ-терапією у хворих на грип А – $(78,0 \pm 7,4)$ %, на грип В – $(81,4 \pm 7,3)$ %, на АІ – $(85,2 \pm 5,1)$ %, на РС-інфекцію – $(81,3 \pm 5,1)$ %, на ГРВІ невстановленої етіології – $(85,3 \pm 5,8)$ % ($P < 0,001$).

Терапія хворих на АІ, РС-інфекцію та ГРВІ невстановленої етіології виявилася ефективнішою, ніж у хворих на грип А і В ($P < 0,05$), зокрема у підгрупах хворих, які отримували Л-1 млн та Л-500 тис. МО з ПФ ($P < 0,001$).

Аерозольна інтерферонотерапія в комбінації з НВЧ-терапією значно впливала на зменшення частоти ЕКГ-змін, що виникали на тлі різних ГРВІ. Середня частота зникнення ЕКГ-змін через 1-3 доби на тлі запропонованого лікування у хворих на грип А становила ($82,8 \pm 6,8$) %, на грип В – ($85,5 \pm 12,6$) %, на АІ – ($87,8 \pm 6,0$) %, на РС-інфекцію – ($81,1 \pm 6,0$) %, на ГРВІ невстановленої етіології – ($88,8 \pm 6,7$) % ($P < 0,001$). Найбільша ефективність аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з НВЧ-терапією спостерігалася у хворих на АІ, РС-інфекцію та ГРВІ невстановленої етіології. При традиційній терапії покращення змін ЕКГ виникали пізніше.

Ефективність аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з НВЧ-терапією і при традиційній терапії оцінювали також шляхом аналізу динаміки показників ендогенної інтоксикації організму. Отримані результати проведеного лікування у хворих на грип А показали, що частота зниження до норми ЛІІ, ЛІ та ІЗЛК через 4-6 діб була кращою, ніж серед хворих з традиційною терапією. В останніх аналогічний позитивний ефект досягався лише після 7-10-го дня лікування. Середня частота зникнення ознак ендогенної інтоксикації через 4-6 діб на тлі запропонованого лікування у хворих на грип А склала ($88,5 \pm 4,2$) %, на грип В – ($89,1 \pm 3,6$) %, на АІ – ($94,3 \pm 4,2$) %, на РС-інфекцію – ($86,6 \pm 5,0$) %, на ГРВІ невстановленої етіології – ($94,4 \pm 3,3$) %. Різниця була достовірною відносно хворих, які отримували традиційну терапію ($P < 0,001$).

Отже, результати дослідження у хворих на ГРВІ різної етіології показали, що через 4-6 діб аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з НВЧ-терапією відбулося істотне зниження показників ендогенної інтоксикації організму порівняно з хворими, яких лікували традиційно.

Таким чином, аерозольне застосування інтерферону-альфа (лаферону), окремо і в поєднанні з протеплазидом або НВЧ-терапією, в комплексному лікуванні хворих молодого віку на грип А, грип В, АІ, РС-інфекцію і ГРВІ невстановленої етіології дозволяє значно полегшити клінічний перебіг цих хвороб, покращити імунний статус організму, знизити ендогенну інтоксикацію, зменшити частоту виникнення ускладнень, скоротити терміни лікування хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розкрито закономірності впливу аерозольного застосування інтерферону-альфа (лаферону) в дозах 200 тис., 500 тис., 1 млн МО щоденно в перші дні хвороби, окремо і в поєднанні з протеплазидом або НВЧ-терапією, в комплексному лікуванні хворих молодого віку (чоловічої статі) на клінічні прояви грипу А, грипу В, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної інфекцій і гострих респіраторних вірусних інфекцій невстановленої етіології, стан клітинної ланки імунітету, ендогенну інтоксикацію організму, функціональні зміни серцево-судинної системи. На підставі отриманих даних обґрунтовано нове рішення важливої проблеми клінічної інфектології, яка полягає у суттєвому поліпшенні результатів комплексної терапії цих поширених хвороб.

1. Застосування в комплексній терапії хворих на грип А інтерферону-альфа (лаферону) у вигляді аерозолу в дозі 1 млн МО 1 раз на день 3 доби поспіль сприяє швидкому регресу основних клінічних симптомів (тривалості гарячки, головного болю, кашлю), які у 86,6 % пацієнтів зникають через 1-3 доби лікування; зумовлює суттєво вищий стимулювальний вплив на показники клітинного імунітету, ніж традиційна терапія і лаферон у дозі 200 тис. МО. При цьому зростають відносна і абсолютна кількість лімфоцитів, абсолютна кількість CD3+ – на 35,6 %, CD4+ – на 89,4 %, CD8+ – на 70,5 %, співвідношення CD4+/CD8+ – більше ніж у 3 рази порівняно з початковим рівнем. За такого лікування не виникали ускладнення, які спостерігалися у разі лікування лише традиційними засобами (пневмонія, бронхіт, синусит тощо).

2. Використання лаферону в дозі 1 млн МО у хворих на грип А супроводжується зникненням клінічних ознак ураження серцево-судинної системи (сistolічного шуму, ослаблення серцевих тонів) протягом 1-3 діб терапії у 82,0 % пацієнтів та ЕКГ-змін (нормалізацією інтервалу QT, вольтажу комплексу QRS, висоти зубця Т, усуненням депресії сегмента ST, порушення ритму і провідності) – у 68,8 % і нормалізацією показників ендогенної інтоксикації організму через 4-6 діб у 78,3 % хворих. При традиційній терапії такий ефект спостерігався пізніше.

3. У хворих на грип В аерозольна інтерферонотерапія в дозі 1 млн МО проявляє виражений лікувальний ефект, при цьому через 1-3 доби лікування у 87,4 % пацієнтів зникали основні клінічні симптоми і більше ніж у 2,5 рази збільшувались абсолютні кількісні значення лімфоцитів, CD3+, CD4+ зростали більше ніж у 1,5 рази, відносні показники лімфоцитів – на 55,7 %, CD3+ – на 31,3 %, CD4+ – на 51,1 %, CD8+ – на 50,8 %, абсолютне число CD8+ та співвідношення CD4/CD8+ – більше ніж у 2 рази порівняно з початковим рівнем. При традиційній терапії ефект настував пізніше.

4. Застосування лаферону в аерозолі у дозі 1 млн МО у хворих на грип В, порівняно з традиційною терапією, супроводжується швидшою нормалізацією функціонального стану серцево-судинної системи: протягом 1-3 діб лікування у 89,0 % пацієнтів зникали основні клінічні прояви (сistolічний шум, ослаблення серцевих тонів), у 92,8 % – ЕКГ-зміни (нормалізація інтервалу QT, вольтажу комплексу QRS, висоти зубця Т, усунення депресії сегмента ST, порушення ритму і провідності). Через 4-6 діб терапії у 84,1 % пацієнтів нормалізувалися показники ендогенної інтоксикації організму, тобто також частіше ніж при традиційній терапії.

5. Аерозольна інтерферонотерапія в дозі 1 млн МО у хворих на аденовірусну інфекцію сприяє значному покращенню самопочуття через 1-3 доби лікування, що підтверджувалось зникненням клінічної симптоматики у 86,6 % пацієнтів; зростанням у крові абсолютної кількості лімфоцитів на 40,8 %, CD4+ – на 144,1 %, CD8+ – на 96,2 %, співвідношення CD4/CD8+ – на 76,4 % в порівнянні з початковим рівнем.

6. У хворих на аденовірусну інфекцію аерозольна інтерферонотерапія сприяє значному покращенню стану серцево-судинної системи: через 1-3 доби лікування основні клінічні симптоми зникали у 95,3 %, ЕКГ-зміни – у 80,0 % пацієнтів. Показники ендогенної інтоксикації через 4-6 діб терапії нормалізувалися у 90,0 %. У хворих, які отримували традиційну терапію, вказаний ефект спостерігався пізніше.

7. Використання лаферону в аерозолі у дозі 1 млн МО вже через 1-3 доби лікування характеризується зникненням клінічних ознак у 89,9 % хворих на респіраторно-синцитіальну інфекцію, ендогенної інтоксикації організму – у 88,7 %, клінічних проявів ураження серцево-судинної системи – у 94,0 %, ЕКГ-змін – у 95,0 %. Ефект від традиційної терапії настав значно пізніше.

8. Використання лаферону в дозі 1 млн МО у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції невстановленої етіології суттєво впливає на динаміку клінічних ознак захворювання, при цьому у 87,9 % пацієнтів симптоми зникали протягом 1-3 діб лікування. На тлі запропонованої терапії абсолютна кількість лімфоцитів зросла на 73,4 %, CD3+, CD8+ – майже у 1,5 разу, CD4+, співвідношення CD4+/CD8+ – більше ніж у 1,5 разу, порівняно з початковим періодом лікування.

9. Аерозольна інтерферонотерапія (лаферон у дозі 1 млн МО) у 92,0 % хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції невстановленої етіології супроводжується зникненням клінічних проявів з боку серцево-судинної системи та у 94,4 % – ЕКГ-змін впродовж 1-3 діб, а також впливала на зменшення показників ендогенної інтоксикації організму, які в 88,9 % пацієнтів нормалізувалися через 4-6 діб, в той час як при традиційній терапії такий ефект виникав пізніше.

10. Аерозоль лаферону в дозі 500 тис. МО окремо або в поєднанні з протеплазидом чи НВЧ-терапією, порівняно з лафероном у дозі 1 млн МО, мав менший позитивний вплив на динаміку клінічних ознак грипу А і В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології, показники клітинної ланки імунітету та ендогенної інтоксикації організму, серцево-судинну систему.

Найменшим ефектом супроводжувалось лікування лише лафероном у дозі 200 тис. МО або протеплазидом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексній терапії хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і гострі респіраторні вірусні інфекції невстановленої етіології доцільно широко застосовувати аерозольну терапію препаратами інтерферону-альфа зокрема лафероном, з використанням для цього компресорного небулайзера “Бореал” або інгалятора іншого типу.

2. Найкращі результати лікування у хворих молодого віку можна отримати при аерозольному застосуванні лаферону в дозі 500 тис. МО або 1 млн МО щоденно протягом перших трьох діб хвороби. Завдяки такому лікуванню достовірно швидше зникає клінічна симптоматика, нормалізуються показники клітинної ланки імунітету, ендогенної інтоксикації організму, ЕКГ, вдається запобігти розвитку ускладнень (пневмонії, бронхіту, синуситу тощо).

3. За клінічними і параклінічними показниками аналогічний до лаферону в дозі 1 млн МО ефект можна отримати шляхом аерозольного застосування цього препарату в дозі 500 тис. МО в комбінації з протекфлазидом внутрішньо по 10 крапель 3 рази на день через 1 год після прийому їжі впродовж 10-ти днів або з НВЧ-терапією по 1 сеансу на день тривалістю 10 хв 5 днів поспіль. Для цього за допомогою приладу "Явь-1", який генерує електромагнітні випромінювання надмірно високої частоти у режимі імпульсної генерації 53,56 ГГц, потужністю до 10 мВт/см² на біологічно активні точки вушної раковини (15, 16, 101, 102, 103), що відповідають гортані, порожнині носа, легеням, бронхам, трахеї відповідно. Небажаних клінічних ефектів запропонованої терапії не спостерігали.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Москалюк В.Д. Практичні підходи до лікування грипу та інших ГРВІ // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 100-104.
2. Москалюк В.Д. Нові підходи до лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій // Буковинський медичний вісник. – 2003. – № 1. – С. 91-93.
3. Москалюк В.Д. Клініко-епідеміологічна характеристика грипу А в організованому колективі під час епідемії 2003 року // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 4. – С. 40-42.
4. Москалюк В.Д. Етіологічна структура та клініко-епідеміологічні особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій в організованих колективах // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 53-55.
5. Москалюк В.Д. Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 32-34.
6. Москалюк В.Д. Ефективність протекфлазиду у хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 161-164.
7. Москалюк В.Д., Сокол А.М. Лікування хворих на ГРВІ: здобутки і перспективи // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 5-10 (Здобувач провів огляд та аналіз літератури, навів дані власних досліджень, підготував статтю до друку).

8. Москалюк В.Д. Зміни серцево-судинної системи у хворих на респіраторно-синцитіальну інфекцію // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 28-31.
9. Москалюк В.Д. Ендогенна інтоксикація організму у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції // Архів клінічної медицини. – 2005. – № 1. – С. 48-50.
10. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 10-12.
11. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А. Аденовірусна інфекція: клініко-епідеміологічні особливості у військовослужбовців // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 57-59 (Здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, виконання методик, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).
12. Москалюк В.Д. Особливості перебігу грипу В у дорослих людей // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 62-64.
13. Москалюк В.Д. Респіраторно-синцитіальна інфекція в організованому колективі: клініко-епідеміологічна характеристика // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 3. – С. 36-38.
14. Москалюк В.Д., Хомко Л.П. КВЧ-терапія в комплексному лікуванні хворих на аденовірусну і респіраторно-синцитіальну інфекції // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 57-58 (Здобувачеві належить ідея, збір клінічного матеріалу, аналіз та викладення матеріалу, підготовка до друку).
15. Москалюк В.Д. Зміни електрокардіограм у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 43-45.
16. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А. Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні інфекції неуточної етіології під впливом різних методів лікування // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 57-59 (Здобувач займався збором і аналізом матеріалу, брав участь у формулюванні висновків).
17. Москалюк В.Д. Зміни клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні хвороби неуточної етіології під впливом комплексного лікування // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 62-66.
18. Москалюк В.Д. Вплив лаферону на динаміку змін сироваткового інтерферону та показники клітинного імунітету у хворих на аденовірусну інфекцію // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 40-42.
19. Москалюк В.Д. Застосування КВЧ-терапії в комплексному лікуванні хворих на грип А // Сучасні інфекції. – 2006. – № 1-2. – С. 11-14.
20. Москалюк В.Д., Богачик Н.А., Венгловська Я.В. Ефективність аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з протектазидом при грипі А і В // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, № 1. – С. 47-49 (Здобувач проводив збір і аналіз матеріалу, брав участь у формулюванні висновків, підготував статтю до друку).

21. Москалюк В.Д. Вплив небулайзерної терапії лафероном на динаміку змін клітинного імунітету у хворих на грип А // Сучасні інфекції. – 2006. – № 3-4. – С. 11-14.
22. Андрейчин М.А., Москалюк В.Д. Протівірусна терапія хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 70-75 (Здобувач займався збором і аналізом матеріалу, брав участь у формулюванні висновків).
23. Москалюк В.Д. Досвід лікування хворих на грип В // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 18-21.
24. Андрейчин М.А., Москалюк В.Д. Протівірусні засоби в лікуванні хворих на гострі респіраторні хвороби // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2. – С. 46-49 (Здобувачеві належить ідея, збір клінічного матеріалу, аналіз та викладення матеріалу, підготовка до друку).
25. Andreyczyn M., Moskaluk W., Jaroszewski M. Wziewna postac interferonu alfa-2b w leczeniu grypy typu A i B // Valetudinaria – Postepy Medycyny Klinicznej i Woyskowej. – 2007. – № 1, T. 12. – S. 19-21.
26. Деклараційний патент 68219 А. Україна, МПК 7 А61Р31/12. Спосіб лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій / В.Д. Москалюк. – № 20031110511; Заявлено 21.11.2003; Опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7. – 3 с.
27. Москалюк В.Д., Білецька К.В. Гострі респіраторні захворювання на Буковині // Керовані інфекції: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15 травня 2003 року, Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 280-281 (Здобувачеві належить участь у зборі матеріалу, виконання методик, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).
28. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Богачик Н.А., Венгловська Я.В. Удосконалення лікування грипу та інших ГРВІ // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 року, Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 19-21 (Здобувач зібрав клінічний матеріал, провів аналіз та викладення, сформулював висновки, підготував до друку).
29. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Венгловська Я.В., Богачик Н.А. Оптимізація лікування грипу та інших ГРВІ // Динаміка наукових досліджень, 2004: Матеріали III міжнарод. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – С. 42-43 (Здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, виконання методик, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).
30. Москалюк В.Д. Порівняльна характеристика стану клітинного імунітету при грипі А та грипі В // Матеріали X Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С. 419.
31. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Богачик Н.А., Венгловська Я.В., Балабаш В.М., Фельдман Л.Я. Комплексна терапія хворих на грип А // Хіміотерапія та імунокорекція

інфекційних хвороб: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (30 травня – 1 червня 2005 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 63-64 (Здобувачеві належить ідея, участь у зборі матеріалу, виконання методик, статистична обробка, узагальнення, формулювання висновків, підготовка до друку).

32. Москалюк В.Д., Богачик Н.А., Трефаненко А.Г., Венгловська Я.В., Падурару Ю.О., Нестеровська Т.І. Клініко-епідеміологічна характеристика грипу А в організованому колективі // Інфекційні хвороби – загальномедична проблема: Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України (26-29 вересня 2006 р., Миргород). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 293-294 (Здобувачеві належить ідея, аналіз захворюваності на грип серед військовослужбовців, формулювання висновків. Підготовка тезів до друку).

33. Москалюк В.Д., Трефаненко А.Г., Богачик Н.А., Венгловська Я.В. Лаферон і протекфлазид у комплексному лікуванні хворих на грип й інші ГРВІ // Інфекційні хвороби – загальномедична проблема: Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України (26-29 вересня 2006 р., Миргород). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 297-298 (Здобувачеві належить ідея, виконання методик досліджень, збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та викладення отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Москалюк В.Д. Клініко-патогенетичне обґрунтування аерозольної інтерферонотерапії при гострих респіраторних вірусних інфекціях. – Рукопис.

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

Наведено порівняльну клінічну і патогенетичну оцінку ефективності використання противірусних та імунотропних засобів (лаферон, протекфлазид, НВЧ-терапія) у комплексному лікуванні хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції і ГРВІ невстановленої етіології. Виявлено позитивний вплив цих засобів на перебіг і закінчення хвороби в осіб молодого віку.

Вперше у хворих на грип А, грип В, аденовірусну та респіраторно-синцитіальну інфекції та ГРВІ невстановленої етіології виявлено невідомі раніше закономірності впливу аерозольної інтерферонотерапії у дозах 200 тис., 500 тис. та 1 млн МО 1 раз на день протягом 3-х діб, а також лаферонотерапії у дозі 500 тис. МО в поєднанні з протекфлазидом (володіє противірусною та імунотропною дією) або НВЧ-терапією з дією на біологічно активні точки вухної раковини (підвищує адаптаційні та захисні функції організму) на клінічний перебіг, стан клітинної ланки імунітету, ендогенну інтоксикацію організму, функціональний стан серцево-судинної системи. При цьому відбувається

скорочення тривалості гарячки, головного болю, нежитю, кашлю; нормалізація загального числа Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, співвідношення CD4+/CD8+; нормалізація лейкоцитарного індексу інтоксикації, лімфоцитарного індексу та індексу зсуву лейкоцитів крові; швидке зникнення тахікардії, систолічного шуму, ослаблення серцевих тонів і нормалізація ЕКГ (інтервалу QT, вольтажу комплексу QRS, висоти зубця Т, ритму і провідності).

Вперше розроблені та патогенетично обґрунтовані схеми та способи лікування хворих на ГРВІ, визначені оптимальні дози лаферону, тривалість і кратність сеансів НВЧ-терапії, що дозволить ефективніше впливати на певні ланки патогенезу хвороби, зменшення частоти виникнення ускладнень, скорочення термінів лікування.

Ключові слова: грип А, грип В, аденовірусна інфекція, респіраторно-синцитіальна інфекція, ГРВІ невстановленої етіології, лаферон, протекфлазид, надмірно високої частоти терапія, лікування.

АННОТАЦІЯ

Москалюк В.Д. Клинико-патогенетическое обоснование аэрозольной интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях. – Рукопись.

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

Дана сравнительная клиническая и патогенетическая оценка эффективности использования противовирусных и иммуотропных средств (лаферона, протекфлазида, КВЧ-терапии) в комплексном лечении больных гриппом А, гриппом В, аденовирусной инфекцией (АИ), респираторно-синцитиальной инфекцией (РС), ОРВИ неуточненной этиологии, установлено позитивное влияние этих средств на течение и исход болезни.

Впервые у больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией, ОРВИ неуточненной этиологии установлены неизвестные ранее закономерности влияния аэрозольной интерферонотерапии в дозах 200 тыс., 500 тыс. и 1 млн МЕ, а также лаферонотерапии в дозе 500 тыс. МЕ в сочетании с индуктором эндогенного синтеза интерферонов – протекфлазидом или КВЧ-терапией на состояние клеточного звена иммунитета, эндогенную интоксикацию организма и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Впервые разработаны и патогенетически обоснованы схемы и способы лечения больных ОРВИ, определены оптимальные дозы лаферона в аэрозольной форме, длительность и кратность сеансов КВЧ-терапии, что позволит более эффективно влиять на определенные звенья патогенеза болезни, уменьшение частоты возникновения осложнений, сокращение сроков лечения.

Дано клинико-патогенетическое обоснование его преимуществ перед традиционной терапией без использования интерферонов и иммуностропных средств. Показано, что в комплексной терапии больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии применение интерферона-альфа (лаферона) в виде аэрозоля ежедневно в течение 3-х дней сопровождается более быстрым регрессом ряда клинических симптомов (продолжительности лихорадки, головной боли, кашля).

В процессе аэрозольной интерферонотерапии с использованием лаферона в дозах 500 тыс. и 1 млн МЕ у больных гриппом А, В, АИ и ОРВИ неуточненной этиологии отмечалась быстрая нормализация числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, соотношения CD4+/CD8+; снижался уровень показателей эндогенной интоксикации организма. При таком лечении не возникали осложнения (пневмония, бронхит, синусит), которые наблюдались в случае лечения лишь общепринятыми средствами. Результаты лечения лафероном в дозах 500 тыс. и 1 млн МЕ достоверно лучше, чем в разовой дозе 200 тыс. МЕ и при традиционной терапии (нестероидные противовоспалительные, десенсибилизирующие, отхаркивающие средства, витамины).

Аэрозольное введение лаферона способствовало исчезновению клинических симптомов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы и нормализации ЭКГ у больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии. Лечебный эффект препарата был дозозависимым и преобладал при разовой дозе 1 млн МЕ. Наибольшим он наблюдался при лечении больных АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии.

Применение аэрозольной интерферонотерапии (лаферон в дозе 500 тыс. МЕ) в сочетании с протеклазидом (по 10 капель 3 раза в день) у больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии уже через 1-3 суток обусловило статистически достоверное снижение частоты клинических симптомов заболеваний и показателей эндогенной интоксикации организма, которые у более чем 80 % пациентов нормализовались через 1-3 суток, в то время как при традиционном лечении аналогичный эффект проявлялся через 7-10 дней.

Аэрозольная интерферонотерапия в комбинации с протеклазидом через 1-3 суток у больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии способствовала снижению частоты проявлений большинства исследуемых клинических и ЭКГ-изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, по сравнению с больными, которых лечили традиционно. Применение аэрозольной интерферонотерапии (лаферон в дозе 500 тыс. МЕ) в сочетании с КВЧ-терапией по 1-у сеансу в день на протяжении 5 суток у больных гриппом А, В, АИ, РС-инфекцией и ОРВИ неуточненной этиологии уже через 1-3 суток сопровождалось статистически достоверным снижением частоты

клинических симптомов по сравнению с больными, которые получали традиционную терапию.

Ключевые слова: грипп А, грипп В, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, ОРВИ неуточненной этиологии, лаферон, протекфлазид, КВЧ-терапия, лечение.

ANNOTATION

Moskaliuk V.D. Clinico-pathogenetic substantiation of aerosol interferonotherapy in case of acute respiratory viral infections. – Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree of a Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.13. – infectious diseases. – Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Hromashevs'kyi of Ukraine's AMS, Kyiv, 2007.

A clinical and pathogenetic evaluation of the efficacy of using antiviral and immunotropic agents (Laferon, Proteflazid, UHF-therapy) in a course of multimodality therapy of patients with influenza A i B, adenoviral and respiratory-syncytial infection, ARVI of diverse etiology has been presented. A positive effect of these agents on the course and termination of the disease in persons of young age has been established. The previously unknown regularities of the effect of aerosol interferonotherapy in doses 200000, 500000 and 1 million of IU once a day during 3 24-hour periods, as well as laferonotherapy in a dose 500000 of IU combined with Proteflazid (possesses and antiviral and immunotropic action) or UHF-therapy (enhances the body's adaptive and defence functions) on the clinical course, the state of the cellular component of immunity, endogenous intoxication of the organism, the functional condition of the cardiovascular system have been established for the first time in patients with grippe A, B, adenoviral and respiratory-syncytial diseases, ARVI of another etiology.

There occurs a rapid regress of the duration of fever, coughing, rhinitis; a normalization of the T-cellular component of immunity; CD3+, CD4+, CD8+, CD4/CD8+ ratio; a normalization of the leukocytic index of intoxication, the lymphocytic index and the deviation of differential blood count; a rapid disappearance of tachycardia, systolic murmur, an abatement of the heart sounds and a normalization of ECG (QT interval, QRS complex voltage, the height of the T-wave, a disorder of the rhythm and conduction).

Modes and regimens of treating patients with ARVI have been worked out and pathogenetically substantiated, optimal doses of Laferon, the duration and multiplicity of UHF-therapy sessions have been ascertained and all this taken together will make it possible to influence more effectively on particular components of disease pathogenesis, a decrease of the rate of the onset of complications, a reduction of the treatment period.

Key word: influenza A, influenza B, adenovirus infection, respiratory-syncytial infection, Laferon, Proteflazid, ultrahigh – frequency therapy, treatment.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції;

АІ – аденовірусна інфекція;

РС-інфекція – респіраторно-синцитіальна інфекція;

ТТ – традиційна терапія;

ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

ЛІ – лімфоцитарний індекс;

ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові

ПФ – протефлазид;

НВЧ-терапія – надмірно високої частоти терапія