

## **Эффективность нового украинского препарата Протефлазида в лечении больных гриппом**

**А.Ф.Фролов, В.М.Фролов, Ю.Г.Пустовой**

*Киевская медицинская академия последипломного образования,  
Луганский государственный медицинский университет*

Грипп является одной из наиболее актуальных общемедицинских и социальных проблем современности ввиду частого развития тяжелых осложнений (пневмонии, менингоэнцефалиты) и больших материальных затрат на ликвидацию эпидемий.

До настоящего времени в связи с быстрой сменой антигенной структуры вируса гриппа А, вакцинация не смогла решить проблемы профилактики заболеваемости. Это побуждает к поиску средств химиотерапии и химиопрофилактики гриппозной инфекции.

Поэтому целесообразен поиск препаратов адаптогенного и иммунокорректирующего действия. Одним из наиболее перспективных препаратов в этом плане является протефлазид – средство растительного происхождения с выраженными адаптогенными, иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. В состав протефлазида входят флавоноидные гликозиды, которые содержатся в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L., которые способны блокировать ДНК-полимеразную активность в клетках, инфицированных вирусами. Это приводит к снижению способности или полной блокаде репликации вирусной ДНК и, как следствие, препятствует размножению вирусов. Одновременно протефлазид увеличивает продукцию эндогенных альфа- и гамма-интерферонов, что увеличивает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекции.

**Целью** работы было изучение эффективности протефлазида в химиотерапии гриппа.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 208 больных в возрасте 18-59 лет у которых на основании клинических данных диагностирован грипп в период эпидемического подъема заболеваемости (основная группа). У всех наблюдавшихся было типичное течение гриппа, которое характеризовалось острым началом, лихорадкой, ознобом, быстрым повышением температуры до 38,8-39,9°C и выше, головными болями, преимущественно в лобной области, болями в глазных яблоках, заложенностью носа, сухим кашлем, саднением за грудиной при кашле, диффузными миалгиями, нередко болями в поясничной области. С учётом выраженности интоксикационного синдрома, среднетяжелое течение гриппа диагностировано у 183 (88%) и тяжелое у 25 (12%) наблюдавшихся. Диагноз гриппа подтвержден серологическим методом парных сывороток у 186 (89,4%) больных основной группы.

Группа сопоставления включала 96 больных гриппом, обследованных в тот же период и лечившихся общепринятыми методами. Основная группа и группа сопоставления были рандомизованы по половозрастному составу пациентов и тяжести заболевания.

В основной группе 106 больных обратились к врачу в первые двое суток с момента начала клинических симптомов гриппа и сразу же начали получать протефлазид, остальные 102 пациента за медицинской помощью обратились на третьи сутки от начала заболевания.

У 72 больных основной группы гриппозная инфекция возникла на фоне хронической соматической патологии в фазе ремиссии - хронического бронхита (27 чел.), ИБС, стенокардии (16 чел.), гипертонической болезни (13 чел.), пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) - (11 чел.), сахарного диабета II типа (7 чел.).

Все пациенты, получавшие протефлазид, обследовались иммунологически до начала заболевания, а часть из них (112 чел.) также после завершения лечения протефлазидом. Как правило, иммунологическое обследование проводилось с интервалом 6-7 дней. В группе сопоставления до начала лечения обследовано 65 больных, после его завершения - 52.

Объем иммунологических исследований включал определение количественных показателей Т- (CD3+), В- (CD22+) лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD8+) в цитотоксическом тесте (Фролов В.М. и соавт., 1989) с моноклональными антителами (МКАТ). В работе были использованы коммерческие МКАТ фирмы Ortho Diagnostic Systems Inc (USA). Вычисляли коэффициент CD4/CD8, как соотношение Th/Ts. О функциональной активности Т-лимфоцитов судили по показателю реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в ответ на действие фитогемагглютинина (ФГА). Определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон (Фролов В.М. и соавт., 1986). Молекулярный состав ЦИК анализировали с помощью дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ (Фролов В.М. и соавт., 1990). При этом определяли крупномолекулярные (>19S), средномолекулярные (11S-19S) и мелкомолекулярные (<11S) фракции иммунных комплексов, содержание которых вычисляли в % и в г/л. Про наличие и выраженность синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (Громашевская Л.Л., 1997) судили по уровню показателя «средних молекул» (СМ), содержание которых определяли в сыворотке крови (Николайчик В.В., с соавт., 1991).

Протефлазид назначали 10 капель 3 раза в день на протяжении 7-10 дней. Одновременно больным обеих групп назначали антигистаминные, детоксицирующие (энтеродез, полисорб, силлард П) и фитопрепараты, аскорбиновую кислоту, кверцетин или аскорутин, поливитамины, обильное питье. При тяжелом течении гриппа с целью детоксикации однократно вводили раствор реополиглюкина или неоккомпенсана (400 мл), глюкозо-солевые растворы (1-1,5 л), сердечно-сосудистые, мочегонные средства. В группе сопоставления в качестве жаропонижающих и анальгезирующих средств использовали ацетилсалициловую кислоту или содержащий её комплексный препарат «антигриппин». При упорном кашле больные получали кодтерпин, терпингидрат, мукалтин.

### **Полученные данные и их обсуждение**

У больных гриппом, которые начали прием Протефлазида в первые сутки заболевания, более чем в половине случаев (56 чел.; 52,8%) инфекционный процесс обрывался - критически снижалась температура до 35-35,5°C, отмечалось обильное потоотделение (проливной пот), что требовало полной смены нательного и постельного белья, после чего пациент засыпал и на следующий день чувствовал себя практически здоровым, иногда только 1-2 дня сохранялась небольшая слабость.

Наши личные наблюдения показали, что наиболее эффективен в первые сутки гриппозной инфекции прием протефлазида в сочетании с обильным питьём потогонного чая (цветки бузины черной, липовый цвет, плоды малины, с добавлением липового мёда) и горчичным обертыванием на грудную клетку, которое мы применяем при тяжелом течении гриппа для активации местных защитных реакций бронхолегочной системы с целью профилактики гриппозных пневмоний. Несмотря на то, что такому лечению были подвергнуты наиболее тяжелые из наблюдавшихся нами больные гриппом (23 чел.), у них всех критически снизилась температура до субнормальных значений в течение 4-5 часов от начала лечения, возникло обильное потоотделение, после чего заболевание фактически оборвалось, а температура стойко нормализовалась.

Мы полагаем, что abortивное течение гриппа при начале приёма протефлазида в первые сутки заболевания (особенно в первые 12 часов) связаны с активацией препаратом экстренных механизмов противовирусной защиты на фоне падения интенсивности виремии вследствие выведения с потом из крови значительной части вирусных частиц, а также разнообразных токсических метаболитов, циркулирующих в кровеносном русле.

Последнее подтверждается быстрым снижением содержания в крови СМ - с  $3,46 \pm 0,22$  г/л до начала приема протеклазида, до  $1,08 \pm 0,12$  г/л ( $P < 0,01$ ) через сутки после критического снижения температуры.

У остальных 50 пациентов основной группы из числа лиц, начавших приём протеклазида в первые двое суток с момента начала заболевания, к концу первых или на вторые сутки лечения отмечалось существенное уменьшение выраженности синдрома инфекционного токсикоза, стойкая нормализация температуры, удовлетворительное общее самочувствие. Исчезали головные боли, миалгии, боли в пояснице, появлялся аппетит, нормализовался сон. К моменту выздоровления у всех больных данной группы отсутствовали явления постгриппозной астении. Осложнений гриппа не наблюдалось, побочных эффектов от назначения протеклазида не было. Уровень СМ в крови практически нормализовался ( $0,38 \pm 0,05$  г/л).

При начале приёма протеклазида с 3-4-го дня заболевания, клинический эффект был выражен слабее. Из 102 пациентов у 18 (17,6%) к моменту завершения лечения сохранялись симптомы постинфекционной астении, 12 (11,8%) - субфебрилитет, у 9 (8,8%) заболевание осложнилось бронхитом, 2 (2%) - бронхопневмонией.

В группе сопоставления, не получавшей протеклазид, длительность лихорадки и интоксикационного синдрома составляла 5-10 дней (в среднем  $7,6 \pm 0,35$  дня). У 29 (30,2%) переболевших после выздоровления от гриппа сохранялся астенический синдром различной степени выраженности; у 14 (14,6%) - заболевание осложнилось острым трахеобронхитом, у 9 (10,4%) отмечено обострение хронического бронхита, а у 8 (8,3%) пациентов на 4-5-й день заболевания гриппом развилась бронхопневмония или мелкоочаговая пневмония.

При сравнении картины периферической крови в динамике у 68 больных основной группы и 52 пациентов группы сопоставления установлено, что назначение протеклазида способствует ликвидации лейкопении и нейтропении, а также тромбоцитопении, тогда как у 38 чел. (73,0%) из числа обследованных в группе сопоставления, даже при видимом клиническом выздоровлении сохранялась лейкопения (от  $3,5$  до  $3,9 \times 10^9$  /л) и нейтропения повышение СОЭ.

Исходные иммунологические показатели в обеих группах были однотипны и характеризовались Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих CD4+ (Th)-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, угнетением показателя РБТЛ с ФГА, повышением содержания ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных средне-(11S-19S) и низкомолекулярной (<1 IS) фракций.

Повторное обследование показало, что к моменту выздоровления у больных основной группы отмечается чёткая тенденция к восстановлению исходно сниженных показателей иммунитета: ликвидируется Т-лимфопения, повышается содержание в крови Th (CD4+) и коэффициент CD4/CD8, т.е. исчезают признаки вторичного иммунодефицита. У больных группы сопоставления большей частью сохраняются выраженные сдвиги со стороны иммунной системы, преимущественно по типу относительного супрессорного варианта вторичного иммунодефицита. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции на прием протеклазида отсутствовали.

Диспансерное наблюдение осуществлено у 95 пациентов основной группы и 82 реконвалесцентов группы сопоставления на протяжении 6 мес после завершения лечения. При этом установлено, что пациенты основной группы жалоб на состояние здоровья, связанных с перенесенным гриппом, не предъявляют, их самочувствие и общее состояние удовлетворительное; выборочное изучение показателей иммунного статуса позволило констатировать у большинства обследованных показатели, близкие к норме. В то же время, из 82 реконвалесцентов группы сопоставления у 10 (12,2%) имелись признаки неполной ремиссии хронической бронхолегочной патологии, обострение которой большинство наблюдавшихся пациентов связывали с перенесенной гриппозной инфекцией. У шестерых больных (7,3%) в течение первого месяца диспансерного наблюдения отмечены эпизоды ОРЗ. Постгриппозная астения у 28 (34,1 %) реконвалесцентов данной группы сохранялась на протяжении 2-3 месяцев после перенесенного заболевания.

В результате проведенных клинических наблюдений и лабораторных исследований установлена эффективность нового украинского противовоспалительного препарата протеклазида при лечении гриппа. Оптимальные результаты получены при назначении протеклазида с первых часов заболевания, что, по всей видимости, связано с реализацией его фармакологического действия как индуктора эндогенного интерферона. Отсутствие нежелательных побочных эффектов от назначения препарата и его доступность делает перспективным включение протеклазида в комплексную терапию гриппозной инфекции.

### Л и т е р а т у р а

1. Використання нового українського препарату амізону в лікуванні та профілактиці хвороб (інформаційно-методичні матеріали для практичних лікарів). – Київ, 2000. – 21 с.
2. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // *Лаборат. диагностика*. – 1997. - №1. – С. 11-16.
3. Давидчук Г.Н., Муратова Л.К., Заболотный К.Г. Иммунные нарушения у больных ангинами // *Актуальні проблеми екології, клінічної імунології та інфекційної патології: Матер. III наук. симпозіуму*. – Київ – Луганськ, 1995. – С. 34 – 35.
4. Давидчук Г.Н. Ангін у дітей, часто хворіючих на ГРВІ: Автореф. дис... канд. мед. наук, Луганськ, 1996. – 22 с.
5. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Под редакцией акад. РАМН Е.И. Соколова. - Москва: Медицина, 1998. - 269 с.
6. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у жителей промышленного региона: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.
7. Мякина А.В. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у рабочих горноугольной и металлургической промышленности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Луганск, 1991. – 17 с.
8. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение // *Лаборат. дело*. - 1986. - № 3. - С. 159-161.
9. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Петруня А.М., Деменков В.Р. Иммунологические показатели у горнорабочих, страдающих хроническим тонзиллитом, и перспективы проведения у них иммунокоррекции // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*. - 1993. - № 3. - С. 33 – 37.
10. Фролов В.М., Деменков В.Р., Петруня А.М. Показатели иммунитета у рабочих коксохимических производств при ангине и хроническом тонзиллите // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*. – 1994. - №4. – С.6-9.
11. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов. – Винница, 1995. – 234 с.
12. Фролов В.М., Фролов А.Ф., Соцкая Я.А., Муратова Л.К. Эффективность амизона при лечении ангин // *Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології. Зб. наук. праць*. – Київ; Луганськ; Харків, 1996. – Вип. 4 (10). – С. 161-171.
13. Фролов В.М., Волянский Ю.Л., Заболотный К.Г. Патогенез и терапия тяжелых форм ангин (клинико-биохимические и иммунологические исследования). – Харьков-Луганск, 1997. – 182 с.
14. Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // *Имунологія та алергологія*. – 1998. - №1. – С.68-81.
15. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Соцкая Я.А. и соавт. Эффективность амизона при лечении и профилактики ангин у рабочих коксохимического производства и влияние на иммунологические показатели // *Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології. Зб. наук. праць*. – Київ; Луганськ; Харків, 2000. – Вип. 3 (29). – С. 165-173.
16. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // *Имунологія*. - 1997. - № 5. - С 7-13.
17. Devaraj S., Jialal I. Alpha-tocopherol decreases interleukin-1 beta release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 199. - Vol.19, № 4. – P. 1125-1133.
18. Lange L.G., Schreder G. F. Immune mechanisms cardiac disease // *N. Eng. J. Med.* – 1994. – V. 330, №16. – 1129-1135. альманах. – 2001. – Т. 4, № 3. – С.168 – 170.