

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТЕФЛАЗІДУ В МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ НА ТЛІ ПОВТОРНИХ АНГІН

Я.А. Соцька

*Луганський державний медичний університет,
відділ екологічної імунології Українського наукового
центру медичної генетики АМН України*

Актуальність проблеми вивчення патогенезу хронічного бронхіту (ХБ), який перебігає на тлі повторних ангін, пов'язана з великою частотою в сучасних умовах такої патології, особливо серед осіб, які постійно мешкають в умовах екологічно забруднених регіонів, зокрема Донбасу [8]. У результаті проведених клініко-епідеміологічних досліджень було встановлено, що захворюваність на ХБ в промислово розвинутих зонах Донбасу в 3–4 рази вище, ніж в місцевостях з відносним екологічним благополуччям [3, 8]. З іншого боку, для великого промислового регіону Донбасу характерний суттєво підвищений рівень захворюваності на ХБ на тлі повторних і рецидивуючих ангін [13, 14], що пов'язують з несприятливою дією на імунну систему забруднення довкілля, та насамперед повітря з викидами промислових підприємств металургійної, коксохімічної, хімічної та гірновугільної промисловості [3]. Захворюваність на ХБ на тлі повторних ангін серед робітників гірновугільної, металургійної та коксохімічної промисловості в 3,5 – 4 рази більше, ніж аналогічний показник серед осіб, професійна діяльність яких не пов'язана з дією екологічно несприятливих факторів [3, 9]. Клінічний досвід показує, що ХБ нерідко перебігають на тлі повторних ангін, що сприяє формуванню вторинних імунодефіцитних станів та погіршує результати лікування і медичної реабілітації хворих на таку патологію [21, 22]. Тому необхідне удосконалення засобів медичної реабілітації хворих на ХБ, який триває на тлі повторних ангін. Багаторічні клінічні спостереження, які були проведені нами при виконанні НДР пріоритетного фінансування Кабінету міністрів України "Клініко-патогенетична характеристика, лікування і профілактика повторних ангін у хворих на хронічну патологію бронхолегеневої та гепатобіліарної систем" дозволили встановити, що застосування загально прийнятих підходів до проведення медичної реабілітації хворих з ХБ та повторними ангінами не рідко не забезпечує нормалізацію імунологічних показників. Таким чином, у хворих зберігається імунодефіцит, який в патогенетичному плані обумовлює сприятливі умови для розвитку загострень патологічного процесу, тобто виникнення рецидивів ангін, як проявів декомпенсації хронічного тонзиліту, та загострень ХБ [4,10, 20].

Метою дослідження була розробка патогенетично обґрунтованого способу медичної реабілітації хворих на поєднану патологію - ХБ та повторні ангіни.

Для реалізації вказаної мети нами було застосовано комплекс медичної реабілітації, який включає антиоксиданти, бронхолітики, імуноактивний препарат тимоген, що сприяє нормалізації імунологічних показників [19] та вітчизняний препарат Протефлазід [1]. Для оцінки ефективності саме Протефлазиду в комплексі медичної реабілітації нами були обстежені дві групи хворих на ХБ, з повторними ангінами, одна з яких (основна) одержувала весь пропонований комплекс, а друга (співставлення) – антиоксиданти, бронхолітики та тимоген (без Протефлазиду).

Протефлазід – вітчизняний препарат, який зареєстрований в Україні як системний противірусний засіб. Він блокує вірусоспецифічні ферменти (тимідинкіназу, ДНК-полімеразу) [2] та сприяє синтезу ендогенних α -, γ - інтерферонів, володіє адаптогенною активністю, підвищує резистентність організму до негативних факторів довкілля [6, 7]. Протефлазід - це рідкий спиртовий екстракт, отриманий з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Препарат застосовується per os, він всмоктується частково в шлунку та в тонкому відділі кишечника. Основними біологічно активними речовинами Протефлазиду є флавоноїди, які подібні кверцитину (рутину). Флавоноїди містять в собі фенольні похідні. Відрізняються флавоноїди, які знаходяться в препараті від кверцетину наявністю різних радикалів в ароматичній частині молекули. Від рутину речовина Протефлазиду відрізняється ступенем глікозування, місцем приєднання вуглеводних залишків, конфігурацією глікозидних зв'язків. Специфічні властивості Протефлазиду відзначаються тим, що в фармакологічному плані в умовах організму ми маємо справу з дією не одного фенолу – флавоноїду, а з ефектом системи біохімічних перетворень з наявністю високоактивних проміжних продуктів-радикалів. Незначна кількість флавоноїдів розпадається при первинному проходженні через печінку (пресистемний метаболізм), основна частина розповсюджується по органам та тканинам, проникає в інфіковані вірусом клітини. При введенні per os флавоноїди препарату метаболізуються повністю, ні в сечі, ні в калі їх залишків немає. У дорослих кінцевий період напіввиведення коливається в межах 5-9 годин, що обумовлює призначення препарату тричі на добу. За даними досліджень по вивченню гострої та хронічної токсичності препарат віднесений до 4-го класу

токсичності, тобто до малотоксичних речовин. При вивченні цитогенетичної активності Протефлазиду було встановлено, що він не володіє мутагенною активністю. Протефлазид відповідає основним вимогам відносно канцерогенної безпеки [9].

Пропозиція щодо включення Протефлазиду до комплексного проведення курсу медичної реабілітації хворих на ХБ на тлі повторних ангін полягає у взаємному потенціюванні дії тимогену та Протефлазиду на загальний і місцевий імунітет, а також на природну антиінфекційну резистентність, що в клінічному плані сприяє суттєвому зменшенню частоти виникнення загострень та рецидивів ХБ. Крім того, Протефлазид володіє противірусною активністю, що робить його використання патогенетично обґрунтованим, оскільки загострення як ХБ, так і рецидиви ангін в етіологічному плані нерідко викликаються змішаною вірусно-бактеріальною інфекцією.

Курс медичної реабілітації здійснювали таким чином. Хворому на ХБ на тлі повторних ангін після завершення лікування чергового загострення в фазі нестійкої ремісії призначали комплекс антиоксидантів (токоферолу ацетат або аевіт, аскорбінову кислоту або аскорутин), бронхолітики у середньотерапевтичних дозах, тимоген по 100 мкг внутрішньом'язово 1 раз на добу (5-10 ін'єкцій на курс) та Протефлазид за схемою: перший тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу, другий тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу, третій та четвертий тижні - по 5 крапель 3 рази на добу. В наших попередніх дослідженнях була розроблена схема його вживання при проведенні курсу медичної реабілітації хворих на ХБ, сполучений з повторними ангінами, яка також впливала на імунні показники і на стан природної антиінфекційної резистентності [11].

Матеріали та методи дослідження

При проведенні курсу медичної реабілітації нами було обстежено дві групи хворих на ХБ, який перебігає на тлі повторних ангін. Усі обстежені хворі були в періоді нестійкої клінічної ремісії ХБ, а також з рецидивами ангін. Вік хворих був від 28 до 60 років, переважно особи віком 30 – 45 років. У першій (основній) групі було 65 осіб (38 чоловіків та 27 жінок), у другій (група співставлення) – 59 осіб (36 чоловіків і 23 жінки). Усі обстежені постійно мешкали в умовах екологічно несприятливого регіону Донбасу із значним забрудненням довкілля ксенобіотиками, що негативно впливало на стан імунної та бронхолегеневої систем. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю захворювання, частотою розвитку рецидивів та загострень патологічного процесу в бронхолегеневій системі. Хворі основної групи одержували курс медичної реабілітації (Протефлазид у комплексному лікуванні), хворі групи співставлення – загальноприйняте лікування (без Протефлазиду).

Поряд із загальноклінічним, інструментальним (дослідження функції зовнішнього дихання, цитологічне дослідження харкотиння, рентгенографія органів грудної клітини та інше) та стандартним лабораторним обстеженням (загальний аналіз крові і сечі та інше) нами здійснювалося додаткове вивчення імунологічних показників. В імунологічне обстеження хворих [12] входило вивчення ланки клітинного імунітету в цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами (МКАТ) [16] до CD3+, CD4+, CD8+ та CD4/CD8 фірми Orto Diagnostic Systems Inc (USA). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [15] та їх молекулярний склад досліджували методом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон [17].

Проводилося диспансерне обстеження протягом 1 року після завершення курсу медичної реабілітації, при цьому вивчали загальний стан здоров'я хворих, частоту загострень ХБ на тлі повторних ангін та деякі імунологічні показники в динаміці – до початку проведення курсу медичної реабілітації, після його завершення, а також через 3 та 6 місяців після завершення курсу медичної реабілітації.

Отримані дані та їх обговорення

При проведенні обстеження хворих, які були під наглядом, було встановлено, що використання Протефлазиду має суттєві переваги відносно раніше прийнятого курсу медичної реабілітації в плані прискорення досягнення стійкої та тривалої клінічної ремісії ХБ з повторними ангінами. Дійсно, в основній групі хворих тривалість загальної слабкості скорочується на $8,6 \pm 0,2$ доби (в 2,3 рази), нездужання - на $8,3 \pm 0,3$ доби (в 2,3 рази), тривалість зниження апетиту скорочується на $5,1 \pm 0,25$ доби (в 1,6 рази), зниження працездатності – на $8,7 \pm 0,3$ доби (в 2,3 рази), субфебрилітету – на $7,5 \pm 0,25$ доби (в 2,2 рази), підвищеної стомлюваності – на $9,2 \pm 0,3$ доби (в 2,5 рази), кашлю - на $11,6 \pm 0,4$ доби (в 1,9 рази). Таким чином, використання Протефлазиду для проведення курсу медичної реабілітації сприяє більш швидкій ліквідації клінічних симптомів захворювання у хворих на ХБ, що перебігає на тлі повторних ангін (таблиця 1).

У хворих основної групи також відзначена ліквідація або суттєве зниження кількості хрипів в легенях на $12,2 \pm 0,5$ днів (в 2 рази швидше, ніж при використанні раніше загально прийнятого курсу медичної реабілітації), зникнення виділення харкотиння – на $11,3 \pm 0,5$ днів (в 1,9 рази) швидше, нормалізація показників загального аналізу крові – в середньому на $9,4 \pm 0,5$ доби раніше (в 1,6 разів).

При проведенні диспансерного обстеження було встановлено, що в основній групі частота загострень ХБ на протязі одного року нагляду склала $3,6 \pm 0,5\%$, в групі співставлення – $10 \pm 2,5\%$, тобто в 2,8 рази менше ($P < 0,05$). Отже, використання запропонованого нами курсу медичної реабілітації дозволяє прискорити досягнення повноцінної ремісії та зменшити кількість загострень ХБ, що підтверджується даними диспансерного обстеження хворих.

Нами також було вивчено вплив проведеного курсу медичної реабілітації на динаміку імунологічних показників. При цьому було встановлено, що до початку проведення курсу медичної реабілітації в обох групах обстежених були однотипові зсуви з боку імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів із зниженням кількості Т-хелперів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенням рівня ЦІК переважно за рахунок найбільш патогенних (середньо-молекулярних), тобто фракцій з коефіцієнтом седиментації 11S-19S (таблиця 2).

Таблиця 1

Вплив Протефлазиду на клінічні показники у хворих на ХБ на тлі повторних ангін ($M \pm m$)

Клінічні показники	Основна група (n=65)	Група співставлення (n=59)	P
Тривалість збереження (діб):			
- загальної слабкості	$6,6 \pm 0,25$	$15,2 \pm 0,3$	$< 0,01$
- нездужання	$6,5 \pm 0,3$	$14,8 \pm 0,35$	$< 0,01$
- зниження апетиту	$8,5 \pm 0,25$	$13,6 \pm 0,3$	
- зниження працездатності	$6,6 \pm 0,3$	$15,3 \pm 0,4$	$< 0,01$
- субфебрилітету	$6,0 \pm 0,3$	$13,5 \pm 0,3$	$< 0,01$
- підвищеної стомлюваності	$6,1 \pm 0,35$	$15,3 \pm 0,4$	$< 0,01$
- кашлю	$12,8 \pm 0,4$	$24,4 \pm 0,7$	$< 0,01$
Термін (діб):			
- ліквідації/суттєвого зниження кількості хрипів в легенях	$12,1 \pm 0,5$	$24,3 \pm 0,8$	$< 0,01$
- зникнення виділення харкотиння	$12,0 \pm 0,6$	$23,3 \pm 0,9$	$< 0,01$
- нормалізація загального аналізу крові	$15,1 \pm 0,6$	$24,5 \pm 0,8$	$< 0,01$
- досягнення стійкої клінічної ремісії ХБ	$15,5 \pm 0,6$	$25,0 \pm 0,9$	$< 0,01$
Частота загострень протягом 1 року диспансерного нагляду (абс. і %)	$\frac{2}{3,6 \pm 0,5}$	$\frac{6}{10 \pm 2,5}$	$< 0,05$

Після проведення курсу медичної реабілітації в основній групі відмічалася чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме: нормалізація загальної кількості Т-клітин (CD3+), рівня Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження концентрації ЦІК до верхньої межі норми, а також нормалізація вмісту фракції середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів. Таким чином, у хворих основної групи ліквідувалися прояви вторинного імунодефіциту.

Таблиця 2

Вплив Протефлазиду на імунологічні показники у хворих на ХБ на тлі повторних ангін ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n=65)	Група співставлення (n=59)	P
CD3+, %	$69,5 \pm 2,2$	$\frac{52,3 \pm 1,8}{68,6 \pm 1,9}$	$\frac{52,8 \pm 2,0}{59,9 \pm 1,8}$	$> 0,1$ $< 0,05$
CD4+, %	$45,5 \pm 1,4$	$\frac{29,1 \pm 1,5}{45,2 \pm 1,3}$	$\frac{30,2 \pm 1,3}{34,4 \pm 1,2}$	$> 0,1$ $< 0,05$
CD8+, %	$22,6 \pm 0,8$	$\frac{22,4 \pm 0,9}{22,7 \pm 0,7}$	$\frac{22,5 \pm 0,8}{23,0 \pm 0,6}$	$> 0,1$ $> 0,1$
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,05$	$\frac{1,3 \pm 0,05}{2,0 \pm 0,05}$	$\frac{1,34 \pm 0,05}{1,5 \pm 0,03}$	$> 0,1$ $< 0,05$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$\frac{3,08 \pm 0,12}{1,96 \pm 0,05}$	$\frac{3,05 \pm 0,11}{2,48 \pm 0,09}$	$> 0,1$ $< 0,05$
Фракція (11S–19S), %, г/л	$33,3 \pm 1,4$	$\frac{44,2 \pm 1,2}{33,8 \pm 1,1}$	$\frac{43,8 \pm 1,3}{40,5 \pm 1,2}$	$> 0,1$ $< 0,05$
	$0,62 \pm 0,03$	$\frac{1,36 \pm 0,04}{0,66 \pm 0,02}$	$\frac{1,34 \pm 0,04}{1,0 \pm 0,03}$	$> 0,1$ $< 0,05$

Примітка: в чисельнику – показник до початку проведення медичної реабілітації, в знаменнику – після її завершення (на 30-ту добу).

В групі співставлення відмічалась позитивна динаміка імунологічних показників, але ж суттєво менш виражена, тому більшість вивчених імунологічних показників в цій групі суттєво відрізнялися як від норми, так і від показників в основній групі (CD3+, CD4+, CD4/CD8, рівень ЦІК, вміст фракції середньомолекулярних імунних комплексів).

Проведення імунологічного обстеження на протязі диспансерного нагляду дозволило встановити, що через 3 місяці після завершення курсу медичної реабілітації в основній групі імунологічні показники на рівні норми були у 58 (89,2%) осіб, в групі співставлення – тільки у 26 (44,0%), тобто в 2 рази менше. Через 6 місяців імунологічні показники на рівні норми в основній групі виявлені у 50 (76,9%) осіб, у групі співставлення – у 25 (42,3%), тобто 1,8 рази менше ($P < 0,05$).

Встановлено, що використання нами курсу медичної реабілітації хворих на ХБ, який перебігає на тлі повторних ангін, є доцільним для медичної практики та має суттєві переваги стосовно раніше застосованого курсу. Ці переваги характеризуються поперед всього прискоренням досягнення стійкої та тривалої ремісії захворювання у обстежених хворих, суттєвим зменшенням частоти розвитку загострень ХБ з рецидивами ангін, а також нормалізацією імунологічних показників. Проведений курс не потребує госпіталізації хворого, він може бути здійснений в амбулаторних умовах. Тому він може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.

Л і т е р а т у р а

1. Атаманюк В.П., Новик А.М., Рибалко С.Л. і співавт. Новий антигерпетичний препарат Протефлазид // VI з'їзд інфекціоністів "Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами". - Одеса, 2002.- С.263.

2. Брежнева Ю.В. Эффективность применения Протефлазида в комплексе лечения заболеваний вызванных вирусом простого герпеса у детей // IV наук.практ. конфер. – Київ, 2002. – С.38.

3. Диагностика и лечение острых ангин и хронического тонзиллита: Метод. рекомендации / В.М. Фролов, В.Р. Деменков, Н.А. Пересадин.- Луганск, 1993.- 23 с.

4. Клиническая иммунология. Рук-во для врачей /Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.

5. Крючко Т.А., Несина И.Н. Эффективность применения Протефлазида в комплексной терапии детей с хроническим гепатитом //Имунологія та алергологія. – 2002. - № 4. – С. 38-40.

6. Матяш В.І., Власик Т.Л., Шевчук В.Б. і співавт. Застосування нового противірусного препарату Протефлазиду в лікуванні гепатиту С //VI з'їзд інфекціоністів "Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами". - Одеса, 2002.- С.326.

7. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангин у жителей промышленного региона: Автореф. Дис. канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.

8. Норейко Б.В., Норейко С.Б. Практические аспекты хронического бронхита //Укр. пульмонологічний журнал.- 2000.- № 1(27).- С.15-18.

9. Протефлазид:-Информационные материалы по свойствам и методикам применения. Под ред. В.И. Матяш, И.А. Боброва и соавт. – Киев, 2002. – 68 с.

10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

11. Соцька Я.А. Протефлазид, як засіб медичної реабілітації хворих на хронічний бронхіт, що перебігає на тлі повторних ангін //Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вип. 5 (44). – С. 143 – 150.

12. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. Рекомендации /Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. – Киев, 1988. – 18 с.

13. Феценко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень //Укр. пульмонологічний журнал. – 1997. - № 1(15). – С.5–9.

14. Феценко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології //Укр. пульмонологічний журнал. – 1997. - № 2(16). – С.3–8.

15. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение //Лаборат. дело. – 1986. - № 3.- С.159-161.

16. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных //Лаборат.. дело. – 1989. - № 67- С.116-118.

17. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных //Врачеб. дело. – 1990. - №6. – С.116-118.

18. Чернушенко Е.Ф. Иммунокорригирующая терапия при заболеваниях легких //Intern. I. on Immunorehabilitatson.- 1996.- № 3.- Р. 67.

19. Чернушенко Е.Ф., Феценко Ю.И. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких //Укр. пульмонологічний журнал. – 2002. - № 2(28). – С.5–8.

20. Чернушенко Е.Ф., Феценко Ю.И., Круглова И.Ф. и др. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом //Укр. пульмонологічний журнал. – 2000. - № 1(27). – С.12-15.

21. Ширинский В.С., Сенникова Ю.А. Проблемы вторичных иммунодефицитов у больных хроническим бронхитом //Терап. Архив. – 1993. - № 3. – С. 35 –38.