

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА

Т.В. Сологуб^{1,2}, О.Ю. Осинцев²

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Контакты: Тамара Васильевна Сологуб tomarasologub@rambler.ru

Цель исследования — оценить эффективность иммуномодулирующего препарата галавит у больных неосложненной формой гриппа.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Больных гриппом (мужчины, средний возраст — $25,1 \pm 1,3$ года, $n = 45$) методом простой рандомизации разделили на 2 группы. Больные основной группы ($n = 20$) с момента поступления в стационар получали препарат галавит в дополнение к симптоматической и дезинтоксикационной терапии. Пациенты контрольной группы ($n = 25$) получали только симптоматическую и дезинтоксикационную терапию. Критерием эффективности применяемого препарата служила положительная динамика клинической симптоматики и результаты клинического анализа крови.

Результаты. Ко 2-му дню заболевания у 15 % больных основной группы температура тела нормализовалась (в контрольной группе ни у одного из пациентов ко 2-му дню болезни температура тела не достигала нормальных значений). К 5-му дню наблюдения у 95 % пациентов основной группы отмечалась нормализация температуры тела (в контрольной группе — у 84 % больных). У больных основной группы катаральные проявления разрешались быстрее, чем у больных контрольной группы. У пациентов, получавших галавит, к моменту выписки наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов и СОЭ, у пациентов контрольной группы сохранялись лейкоцитоз и повышение СОЭ.

Заключение. Препарат галавит уменьшает продолжительность катарального и интоксикационного синдромов у больных гриппом, позитивно влияет на гематологические показатели: способствует снижению количества лейкоцитов, исчезновению палочкоядерного сдвига, нормализации СОЭ.

Ключевые слова: грипп, неосложненные формы, индукторы интерферона

USING IMMUNOMODULATING DRUG GALAVIT IN TREATMENT OF INFLUENZA

Sologub T.V., Osinovets O.Y.

¹ Research Institute of Influenza, Russian Ministry of Health;

² Mechnikov Northwestern State Medical University

Aim — to evaluate the effectiveness of immunomodulating drug Galavit in patients with uncomplicated influenza.

Materials and methods. Non-randomized single-center comparative study was performed. Patients with influenza (male, average age — $25,1 \pm 1,3$ years, $n = 45$) were divided into 2 groups. Study group ($n = 20$) from the time of admission received the drug Galavit in addition to symptomatic and detoxification therapy. Patients in the control group ($n = 25$) received only symptomatic and detoxification therapy. The criterion of effectiveness of the preparation was positive dynamics of clinical symptoms and the results of clinical blood.

Results. For the 2nd day of the disease 15 % of patients of the group returned to normal body temperature (in the control group, none of the patients had normal body temperature to the 2nd day of illness). By the 5th day of observation, 95 % of the study group patients showed normalization of body temperature (in the control group — 84 % of patients). Catarrhal symptoms resolved faster in patients of the main group than in patients of control group. Patients treated with Galavit observed normal levels of white blood cells and ESR by the moment of hospital discharge, in the control group leukocytosis and increased ESR remained.

Conclusion. Galavit drug reduces the duration of catarrhal and intoxication syndrome in patients with influenza, effect positively on hematological parameters: helps reduce the number of white blood cells, stab shift, normalization of ESR.

Key words: influenza, uncomplicated forms, inductors of interferon treatment

Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее массовые заболевания, которые, по данным многих специалистов, занимают ведущее место в структуре инфекционных болезней и составляют 80–90 % от всех случаев инфекционной патологии. Если учитывать способность

вируса гриппа вызывать частые эпидемии и даже пандемии в масштабах всего земного шара, можно утверждать, что он является проблемой мирового значения [1, 2].

Сегодня очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа [2]. Современные лекарственные сред-

ства позволяют значительно повысить уровень защитных сил организма и образовать барьер на пути проникновения вируса [3].

Все пациенты, инфицированные вирусом гриппа, с манифестацией клиники, нуждаются в назначении специфических противовирусных препаратов [4]. К ним, в частности, относятся препараты адамантанового ряда (амантадин и ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [3, 4].

В последние годы используется термин «многоцелевая монотерапия», когда с помощью одного препарата добиваются нескольких фармакологических эффектов [5]. В этом плане перспективным направлением терапии гриппа и других респираторных инфекций является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) интерферона, активизирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет [6]. К таким лекарственным средствам относятся индукторы интерферона, в частности препараты галавит и циклоферон [7, 8].

Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов [6]. Однократное введение индуктора приводит к длительной циркуляции эндогенного интерферона.

Галавит (аминофталгидразид) — синтетический иммуномодулятор с зарегистрированным противовоспалительным действием [9]. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров) [9, 10]. Кроме этого галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α и ИФН- γ). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса [10]. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. При применении галавита побочные эффекты практически от-

сутствуют (за исключением редких случаев аллергических реакций и индивидуальной непереносимости препарата) [11].

Цель исследования — оценить эффективность иммуномодулирующего препарата галавит у больных неосложненной формой гриппа.

Материалы и методы

На кафедре инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова проведено нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование по изучению эффективности использования препарата галавит у больных гриппом. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все больные подписали информированное согласие.

Под наблюдением находились 45 мужчин, больных гриппом, в возрасте от 21 до 28 лет (средний возраст $25,1 \pm 1,3$ года).

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: основную ($n = 20$) и контрольную ($n = 25$). Больные основной группы с момента поступления в стационар получали препарат галавит в дополнение к симптоматической и дезинтоксикационной терапии. Галавит назначался по 1 таблетке для подъязычного применения (25 мг) 4 раза в день. Длительность лечения составляла 10 дней. Пациенты контрольной группы получали только симптоматическую и дезинтоксикационную терапию.

В исследование включались только пациенты с легкой и средней тяжестью заболевания на ранних сроках болезни (до 5-го дня заболевания). Все больные обследовались по общепринятой в инфекционной практике методике. Диагноз «грипп» подтверждался с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, а также методом иммуносерологического исследования.

Помимо этого у всех больных на старте терапии и по окончании курса лечения методом электрохимического анализа в крови определялись показатели тиолдисульфидного равновесия (SH- и SS-группы).

Критерием эффективности применяемого препарата служила положительная динамика клинической симптоматики и результаты клинического анализа крови. Кроме того оценивался коэффициент SH/SS, косвенно указывающий на состояние системы антиоксидантной защиты организма.

Статистическая обработка проводилась стандартными методами. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления гриппа у всех обследованных больных ($n = 45$) представлены в табл. 1. С момента поступления в стационар у всех больных доминировал интоксикационный синдром. Максимальная температурная реакция у пациентов основной

Таблица 1. Клинические симптомы, выявленные у обследованных больных (n = 45)

Симптомы	Частота (%)
Головная боль	51,1
Озноб	33,3
Миалгия	4,4
«Ломота в теле»	33,3
Слабость	33,3
Заложенность носа	11,1
Першение и боль в горле	33,3
Сухой кашель	55,5
Температура тела $\geq 39^{\circ}\text{C}$	26,6
Температура тела $38,5\text{--}38,9^{\circ}\text{C}$	24,4

группы составляла $38,9 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, у пациентов контрольной группы — $38,2 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Проявления катарального синдрома присоединялись примерно с 3-го дня от начала болезни. В день поступления умеренно выраженный катаральный синдром отмечался только у 30 % больных основной группы и почти у половины больных контрольной группы. Катаральный синдром проявлялся кашлем и заложенностью носа. Першение и боль в горле с одинаковой частотой встречались в обеих группах.

На фоне терапии практически у всех пациентов наблюдали улучшение клинического течения заболевания. Ко 2-му дню заболевания у 15 % больных основной группы температура тела нормализовалась. При этом ни у одного пациента из контрольной группы ко 2-му дню болезни температура тела не достигала нормальных значений. К 5-му дню наблюдения у 95 % пациентов основной группы отмечалась нормализация температуры тела (в контрольной группе — у 84 % больных). Субфебрильная температура к 5-му дню заболевания сохранялась у 5 % больных основной группы и у 16 % больных контрольной группы.

На 2-й и 3-й дни наблюдения интоксикация сохранялась почти у половины больных обеих групп, к 4-му дню явления интоксикации приобрели умеренный характер и сохранялись всего у 1/4 больных основной группы. Практически все пациенты основной группы субъективно отмечали улучшение самочувствия и значительное повышение уровня качества жизни. У 50 % пациентов контрольной группы продолжали регистрироваться выраженные симптомы интоксикации и астеновегетативные проявления. Сохранялись слабость, эмоциональная лабильность, снижение аппетита, нарушение сна, головная боль, ломота в мышцах и суставах.

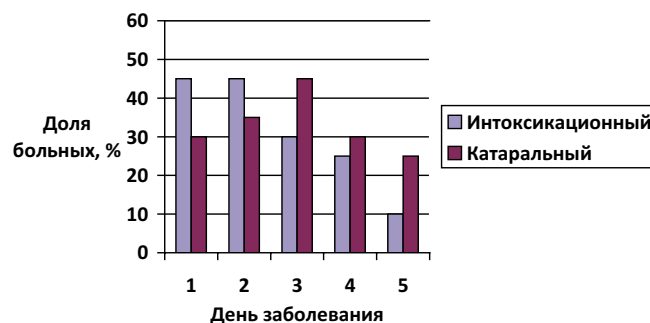


Рис. 1. Интоксикационный и катаральный синдромы у больных основной группы (n = 20)

У больных основной группы (рис. 1) катаральные проявления разрешались быстрее, чем у лиц контрольной группы (рис. 2). Уменьшались кашель и першение за грудиной, явления фарингита купировались быстрее.

У пациентов, получавших галавит, к моменту выписки наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов, СОЭ. У пациентов контрольной группы сохранялись лейкоцитоз и повышение СОЭ (табл. 2).

У всех пациентов обеих групп с момента поступления в стационар наблюдалась астеническая симптоматика, которая сохранялась у пациентов контрольной группы в течение всего периода пребывания в стационаре. Вместе с тем у больных, принимавших галавит, четко прослеживалась положительная динамика уже со 2-го дня лечения. Пациенты отмечали улучшение самочувствия, уменьшение слабости, улучшение сна и аппетита. К моменту выписки из стационара субъективных симптомов астении не наблюдалось ни у одного пациента. Полученные данные согласуются с результатами Т.Ю. Куликовой и О.И. Гуриной, применявших галавит в составе комплексной терапии у больных астеническими расстройствами [12].

Ни у кого из пациентов, принимавших галавит, не наблюдалось побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препарата, что соответствует литературным данным [11].

Динамика показателей тиолдисульфидного равновесия представлена в табл. 3. У пациентов основной группы коэффициент SH/SS увеличился после лече-

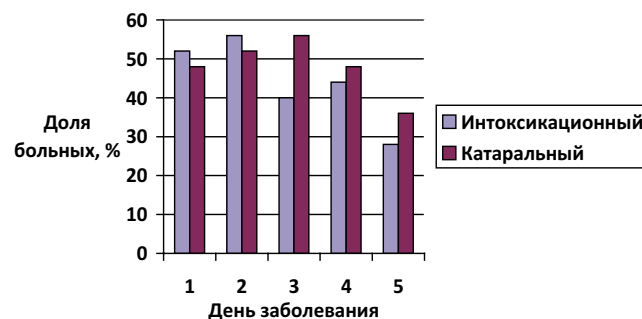


Рис. 2. Интоксикационный и катаральный синдромы у больных контрольной группы (n = 25)

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови у обследованных больных

Показатель	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 25)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Гемоглобин, г/л	132,5 ± 3,6	135,2 ± 4,0	134,3 ± 4,7	139,3 ± 3,9
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,2 ± 0,4	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,5 ± 0,3
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	202,6 ± 12,4	185,3 ± 13,6	198,7 ± 13,4	186,2 ± 12,6
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,8	4,4 ± 0,4*	4,5 ± 0,4	6,2 ± 0,4*
Палочкоядерные, %	8,2 ± 0,2	3,6 ± 0,2*	3,6 ± 0,2*	7,9 ± 0,2*
Сегментоядерные, %	52,3 ± 0,3	56,3 ± 0,2	56,8 ± 0,3	54,2 ± 0,3
Эозинофильные, %	0,9 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,7 ± 0,1	3,0 ± 0,1
Лимфоциты, %	23,0 ± 0,2	27,7 ± 0,1*	28,4 ± 0,1	21,0 ± 0,1*
Моноциты, %	8,3 ± 0,1	6,5 ± 0,1	6,2 ± 0,1	7,7 ± 0,1
СОЭ, мм/ч	13,6 ± 1,9	6,8 ± 2,1*	15,8 ± 2,4*	18,3 ± 1,1*

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели тиолдисульфидного равновесия

Показатель	SH		SS		SH/SS/SS	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Группы						
Основная	325,3 ± 20,5	330,7 ± 23,1*	172,4 ± 16,9	175,0 ± 16,9*	1,8 ± 0,13	1,88 ± 0,09*
Контрольная	395,7 ± 18,4	465,7 ± 15,3*	179,8 ± 15,9	186,4 ± 16,1*	2,0 ± 0,09	2,5 ± 0,12*

* $p < 0,05$.

ния в среднем на 15 %, что свидетельствует об активации аниоксидантной системы защиты. В контрольной группе изменение показателей не превышало 3 %.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, препарат галавит уменьшает продолжительность катарального и интоксикационного синдромов у больных гриппом, положительно влияет на гематологические

показатели: способствует снижению количества лейкоцитов, исчезновению палочкоядерного сдвига, нормализации СОЭ. Применение препарата повышает показатели системы антиоксидантной защиты, уменьшает продолжительность периода заболевания, что позволяет сократить сроки пребывания больного в стационаре и, косвенно, затраты на лечение. Включение препарата галавит в схему лечения больных гриппом позволяет повысить эффективность терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Cheng V.C., To K.K., Tse H. et al. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? Clin Microbiol Rev 2012;25(2):223–63.
2. Carrillo-Santistevе P., Ciancio B.C., Nicoll A., Lopalco P.L. The importance of influenza prevention for public health. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(1):89–95.
3. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Диагностика, профилактика и лечение гриппа. Клиницист 2006;(1):23–33.
4. Hsu J., Santesso N., Mustafa R. et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2012;156(7):512–24.
5. Лазебник Л.Б., Гориловский Л.М., Климанова Е.А., Конев Ю.В. Экономические преимущества многоцелевой монотерапии доксазолином пожилых больных с сочетанной патологией. Клинич геронтол 2003;9(11):43–7.
6. Silin D.S., Lyubomska O.V., Ershov F.I. et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. Curr Pharm Des. 2009;15(11):1238–47.
7. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы галавита. Рос биотер журн 2007;6(2):55–8.
8. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклофен в экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. Клин мед 2011;89(1):51–4.
9. Боковикова Т.Н., Багирова В.Л., Черникова Е.П. и др. Новый препарат галавит: методы анализа и стандартизации. Фарматека 1999;(2):53–5.
10. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора галавит. Цитокины и воспаление 2005;4(3):95–9.
11. Латышева Т.В., Щербакова О.В. Клинические аспекты использования отечественного иммуномодулятора Галавита. Фарматека 2004;(7):51–4.
12. Куликова Т.Ю., Гурина О.И. Галавит в комплексной терапии больных с астеническими расстройствами. Рос психиатр журн 2006;(6):75–81.