

Чл.-кор. НАМНУ, проф. г.м.н. г-р Михаил Андрейчин<sup>1</sup>,

проф. г.м.н. г-р Васил Копча<sup>1</sup>,

клин. орг. г-р Ярина Йосик<sup>1</sup>,

к.б.н. ст.н.с. II ст. г-р Зиновий Ткачук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет,  
Тернополь, Украина

<sup>2</sup>Институт по молекулярна биология и генетика,  
Национална академия на науките на Украина, Киев,  
Украина

# Етиологична структура на остри респираторни вирусни инфекции в междуепидемичния период и лечението им

## Резюме

Представени са собствени клинични наблюдения (на 118 пациенти) по клиниката и лечението на остри респираторни вирусни инфекции (ОРВИ) – грип, парагрип, аденовирусна инфекция. Противовирусното лечение на едната група пациенти е с Нуклекс перорално по 500 mg четири пъти в денонощие за 5–7 дни, а другата група е лекувана конвенционално, в съответствие с диагностично-терапевтичния протокол на Министерство на здравеопазването на Украйна. Установени са статистически достоверни данни, даващи основание да се смята, че Нуклекс е подходящ за терапия на пациенти с ОРВИ.

**Ключови думи:** остри респираторни вирусни инфекции (ОРВИ), грип, терапия, Нуклекс

## Etiologic structure of sharp respiratory viral infections in a period between epidemics and their therapy

Michail Andreychin,<sup>1</sup> Vasylyi Kopcha,<sup>1</sup>  
Yarina Josyck<sup>1</sup>, Zinoviyy Tkachuck<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ternopol State Medical University, Ternopol, Ukraine

<sup>2</sup>Institut of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

## Abstract

Own clinical supervisions (118 patients) are presented on a clinic and treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) is a flu, parainfluenza, adenoviral infection. Antiviral treatment of one group of patients was conducted by the system peroral reception of Nuklex for 500 mgs four times per days during 5-7 days, and other group of patients was treated by standard therapy, in accordance with diagnostic and therapeutic recommendations of Ministry of Health of Ukraine. Reliable data, indicative on that a medicament of Nuklex is suitable for treatment of patients with sharp respiratory viral infections, are set statistically.

**Key words:** acute respiratory viral infections (ARVI), flu, therapy, Nuklex

Грипът и другите остри респираторни вирусни инфекции (ОРВИ) са сред най-разпространените заболявания на човешката популация, като в структурата на инфекциозната заболяемост те заемат около 70%. До 90% от населението поне веднъж годишно се разболява от ОРВИ. Съвременният епидемичен процес се характеризира с едновременната циркулация на различни типове и щамове на

грипния вирус и на другите причинители на ОРВИ<sup>1,2</sup>.

Лечението на пациентите с грип и други форми на ОРВИ е нелека задача. Медикаментите, които се прилагат за терапевтично повлияване, са много разнообразни и обхващат практически целия възможен диапазон за въздействие на инфекциозния процес, но много често не се наблюдава желаният резултат. Арсеналът на противовирусните средства ежегодно

продължава да се попълва с нови медикаменти<sup>3</sup>. Въпреки успехите в борбата с тези инфекции, идеята за елиминация на възбудителя от клетките на заболялия макроорганизъм си остава все така актуална<sup>4-6</sup>.

В научните среди е известно, че препаратите на основата на грождевата рибонуклеинова киселина притежават широкоспектърни противовирусни свойства, противовъзпалителни качества и имуномодулираща активност<sup>7</sup>. Неотдавна в Украйна е регистриран медикаментът *Нуклекс*, съдържащ максимално очистена РНК, представена от 20–25 нуклеотида. Този препарат вече доказва своята ефективност и успява да се наложи в нашата практика при много инфекциозни заболявания като противовирусно средство<sup>8</sup>.

### Цел на проучването

Да се проучи клиничната ефективност на медикамента *Нуклекс* при пациенти с ОРВИ с различна етиология.

### Материали и методи

Изследвани са 118 пациенти в млада и средна възраст, които са лекувани по повод грип или други ОРВИ в периода 2011–2012 г. в условията на Клиничната инфекциозна болница в гр. Тернопол (Украйна).

С цел етиологично уточняване на ОРВИ у пациентите са изследвани секрети от назалната лигавица и ларинкса по метода на флуоресциращите антитела (МФА) с използване на тест-системи на производителя НДИ по епидемиология и микробиология „Луи Пастър“ (Санкт-Петербург, Русия) и полимеразната реакция на апарата Rotor-Gene 6000 със зарегистрирани в Украйна тест-системи на фирма „АмплиСенс“ (Русия).

Наблюдаваните пациенти са разделени на две групи: първа (основна) – 59 болни, в комплексното лечение на които е използван *Нуклекс*, и втора (контролна) – 59 лица, получаващи конвенционално лечение в съответствие с диагностично-терапевтичния протокол на Министерство на здравеопазването на Украйна. Групите са съставени на произволен принцип. *Нуклекс* е назначаван перорално по 500 mg четири пъти в денонощие, след хранене, в рамките на 5–7 дни. Ефективността на лечението е оценявана по клиничните данни, резултатите от полимеразната реакция (ПР) и показателите на ендогенната интоксикация (молекули със средна маса –  $MCM_{254}$  и  $MCM_{280}$  циркулиращи имунни комплекси – ЦИК).

### Резултати и обсъждане

Сред изследваните пациенти у 15 (12.7%) ОРВИ е с последващо усложнение пневмония, като 8 (13.6%) са от първата група, а 7 (11.9%) – от втората. В основната група 47.4% от пациентите са с тежко протичане

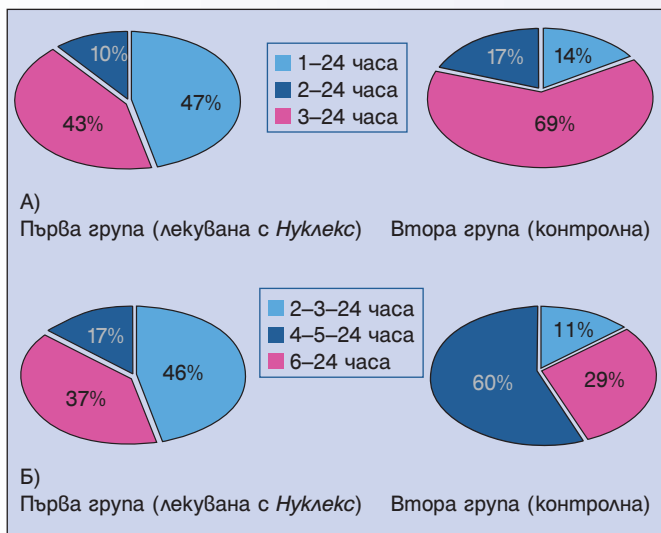
на заболяването и със средно по тежест – 52.6%, а в контролната група – съответно 35.1% и 64.9%. Преобладаващи са възрастовата група до 30 години – 45 души (53.5%), лицата в границите 30–45 години (53.5%) и над 60 години – 12 (14.2%). Средната възраст на пациентите в основната група е  $20.4 \pm 1.5$ , а в контролната –  $22.8 \pm 1.2$  години ( $p > 0.05$ ), като мъжете са съответно 55 (46.7%), а жените – 63 (53.3%).

Водещият синдром при пациентите и от двете групи е интоксикационният, включващ повишаване на телесната температура, обща слабост, миалгии и артралгии, главоболие, адинамия. Изразена е тенденцията към поддържане на висока температура при заболяванията, усложнени с пневмония. Главоболие е наблюдавано при 86 (72.9%) от болните, миалгия – у 54 (45.8%). Сравнително рядко срещано е гаденето с последващо повръщане – едва при 9 (7.6%) пациента от основната група с пневмония.

Катаралният синдром, в една или друга степен, е наблюдаван при всички пациенти. Суха кашлица е установена при 98 (83.1%) от болните, ринитни прояви – у 47.5% (по-често при представителите на основната група), зачервяване на склерите и конюнктивите – у 17 (20.2%). Задух, тежест и болезненост в гръдния кош са срещани само при пациенти с пневмония, а у трима е наблюдавано и хемоптоие. Честотата на интоксикационния и катаралния синдром в двете групи не се различава съществено.

При изследване на пациентите по метода на полимеразната реакция (в началото на хоспитализацията, т.е. на първия–третия ден от заболяването) позитивни резултати са получени при 99 (83.9%) от изследваните, в това число при трима (3%) е установена миксинфекция от два причинителя на заболяването едновременно. Етиологичният спектър е представен по следния начин: в първата група грип А е установен при 17 (28.8%) болни, RS-вирус – при 15 (25.4%), причинител на парагрипа – при 9 (15.2%), агеновирус – при 5 (8.4%), вирусна миксинфекция – при 3 (5.1%) като комбинация от грип А + парагрип при двама и грип + RS-вирус – при един пациент, неустановен етиологично причинител на заболяването – при 16 (27.1%); във втората група – грип А – у 14 (23.8%), RS-вирус – у 14 (23.8%), вирус, причиняващ парагрип – у 7 (11.9%), агеновирус – у 7 (11.9%), смесена инфекция (агеновирус + RS-вирус) – у 1 (2.1%), с неуточнена етиология – 18 (30.5%).

По данните на изследванията по метода на флуоресциращите антитела (МФА) положителни резултати в първата група са получени при 35 (29.6%) пациенти, разпределени съответно: грип А – у 2 (3.3%), грип В – у 3 (6.8%), RS-вирус – у 6 (10.1%), вирус на парагрипа – у 5 (8.4%), агеновирус – у 5 (8.4%), неуточнена етиология – у 38 (64.4%); във втората група: вирус на грип А – у 3 (3.3%), грип В –



Фиг. 1. Продължителност на основните симптоми при пациентите с ОРВИ на фона на терапията с Нуклекс:

А) – фебрилитет    Б) – кашлица

у 4 (6.8%), RS-вирус – у 5 (8.4%), вирус на парагрипа – у 7 (11.9%), аденовирус – у 6 (10.1%), в това число като смесена инфекция с RS-вирус – у 1, неуточнена етиология – у 35 (59.3%).

По метода на флуоресциращите антитела позитивни резултати са установени 2.8 пъти по-рядко, отколкото при изследване с полимеразната реакция. Съвпадение на резултатите на двата метода е наблюдавано в 11.8% от изследваните, а допълнително по МФА етиологично бе възможно да уточним още: вирус на грип А – при 1, грип В – при 2, RS-вирус – при 2, парагрипен вирус – при 1, и аденовирус – при 3 пациенти.

Нашите клинични наблюдения показват, че при приложение на медикамента Нуклекс се установява значително намаляване на продължителността на фебрилната реакция: при  $87.8 \pm 3.9\%$  от представите-

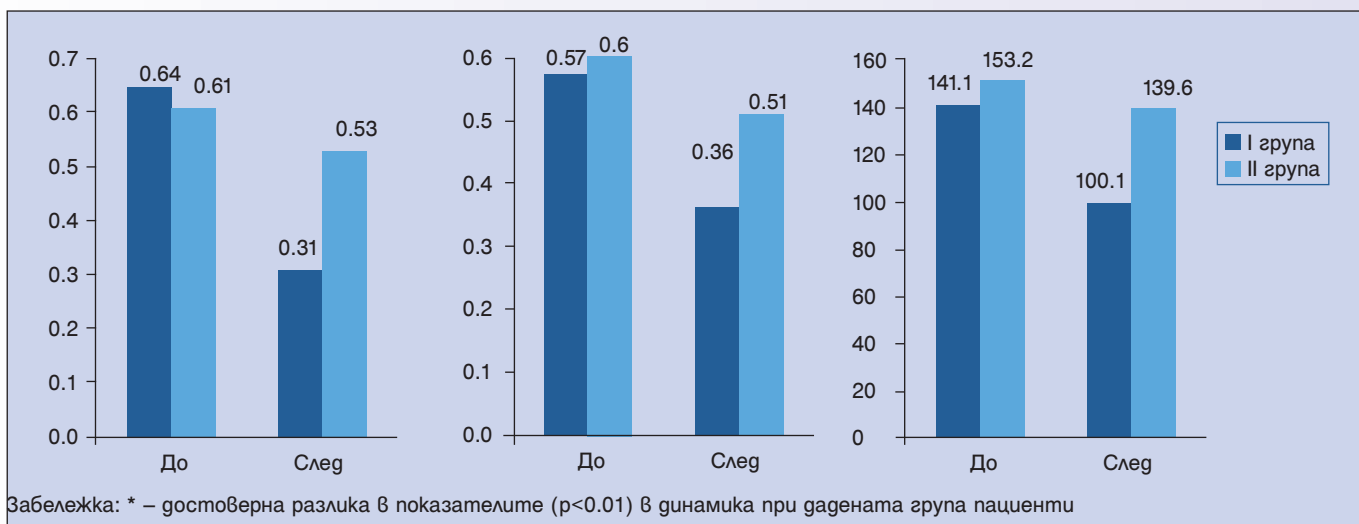
лите на първата група фебрилитетът преминава в рамките на един-два дни, а в контролната група – едва при  $42.6 \pm 6.2\%$ ,  $p < 0.001$  (фиг. 1). Фебрилитет с продължителност три и повече дни в основната група е наблюдаван сравнително по-рядко, отколкото в контролната:  $10.2 \pm 5.1\%$  и съответно –  $16.8 \pm 6.9\%$ ,  $p > 0.05$ . Средната продължителност на фебрилитета в първата група е  $1.4 \pm 0.1\%$  денонощия и съответно  $2.5 \pm 0.2\%$ ,  $p < 0.001$  – във втората. Зависимост между температурна реакция и етиологичен причинител не е установена. Бихме искали да отбележим, че представителите на първата група са с по-тежко клинично протичане на ОРВИ.

Установено е влиянието на медикамента Нуклекс върху продължителността на кашлицата. При  $46.4 \pm 11.3\%$  от пациентите от първата група кашлицата преминава в рамките на два–три дни, докато при контролната група това се наблюдава едва при  $11.4 \pm 6.5\%$ ,  $p < 0.01$  (фиг. 1). Времетраене на кашлицата шест и повече дни в първата група е наблюдавано значително по-рядко ( $p < 0.001$ ), отколкото във втората –  $16.5 \pm 7.2$  спрямо  $59.4 \pm 4.9\%$ . Средната продължителност на кашлицата в групата, лекувана с Нуклекс, е  $3.4 \pm 0.3$ , а в контролната –  $5.1 \pm 0.2$  ( $p < 0.001$ ).

Установено е влиянието на Нуклекс спрямо показателите на ендогенната интоксикация (фиг. 2).

В резултат на проведената терапия при пациентите, лекувани с Нуклекс, показателите на ендогенната интоксикация се понижават значително. Плазменото ниво на концентрация на МСМ254 и МСМ280 в кръвта намалява ( $p < 0.01$ ) и в двете групи, но в контролната остава почти два пъти по-високо –  $0.31 \pm 0.02$  срещу  $0.53 \pm 0.04$ .

Според данните на полимеразната реакция от 46 пациенти, при които при хоспитализация е установен вирус, в периода на ранна реконвалесценция само при 8 (17.3%) причинителят е установен отново (фиг. 2), а при контролната група от 41 изследвани – при 20 (48.8%),  $p < 0.001$ . В първата група вирусът на



Фиг. 2. Динамика на показателите на ендогенната интоксикация при пациенти с грип и други ОРВИ на фона на терапия с Нуклекс

грип А се наблюдава остаточно само при 1 пациент (5.9%), а във втората – при 3 (21.4%). Ирадиацията на RS-вируса е осъществена при 13 от 15 пациенти (86.7%), на аденовируса – при 2 от 5 (40.0%), на вируса на парагрипа – при 6 от 9 (66.7%) сред представителите на основната група, а в контролната група тези показатели са разпределени както следва: RS-вирус – при 8 от 14 (57.1%), аденовирус – при 2 от 7 (28.5%), вирус на парагрипа – при 3 от 7 (42.8%). Следователно лечението с *Нуклекс* подпомага ирадиацията на вируса от назалната лигавица и ларинкса, като в първата група пациенти този процес е значително по-изразен, отколкото във втората.

На фона на пероралната терапия с *Нуклекс* се забелязва тенденция към съкращаване на стационарния престой: при основната група той е  $8.25 \pm 5.2$ , а при контролната –  $9.2 \pm 4.7$  ( $p > 0.05$ ).

Противовирусната активност на препарата *Нуклекс* спрямо вирусите на грипа, парагрипа и птичия грип е доказана експериментално *in vitro* и на животни<sup>9</sup>. Механизмът на действие на медикамента е многостранен – индуктор на ендогенния алфа-интерферон, стимулация на процесите на клетъчния метаболизъм, засилване на биосинтеза на ендогенни нуклеинови киселини, специфични протеини

и ферменти<sup>9</sup>, усилване на митотичната активност на клетките на костния мозък<sup>10</sup>. В експериментални модели в клиничната практика медикаментът *Нуклекс* показва широка противовирусна активност, в това число и към вируса на хепатит С и херпес-вируса I и II тип<sup>11-14</sup>.

## Изводи

1. Комплексното лечение на пациенти с грип, парагрип, RS-вирусна, аденовирусна инфекция и групи ОРВИ с включването на противовирусния препарат *Нуклекс* значително подобрява клиничните резултати (намалява се продължителността на фебрилитета, интензивността на интоксикационния синдром и кашлицата).

2. Клиничното прилагане на *Нуклекс* благоприятства ирадиацията на вирусите на грипа, парагрипа, RS- и аденовирусите при пациенти с ОРВИ.

3. Използването на полимеразната реакция и метода на флуоресциращите антители дава възможност за по-добра и по-точна етиологична верификация на ОРВИ и оценка на вирусната ирадиация при използването на *Нуклекс* в терапевтичната схема на острите респираторни вирусни инфекции.

## Литература

1. Андрейчин, М. А., В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук та ін. Гострі респираторні вірусні інфекції. Тернопіль, ТДМУ, 2011. 304 с.
2. Doms, R. W., A. Helenius. Quaternary structure of influenza virus hemagglutinin after acid treatment. – *J Gen Virol*, February, 2010, № 91, 329–338.
3. Yacine, A., G. Boivin Treatment of respiratory virus infections. – *Antiviral. Research.*, 2006, № 70, 1–16.
4. Stella, G., P. R. Muthuri, R. Myles, S. Venkatesan. Impact of Neuraminidase Inhibitor Treatment on Outcomes of Public Health Importance During the 2009–2010 Influenza A(H1N1) Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis in Hospitalized Patients. – *J. Infect. Dis.*, 2013, № 207 (4), 553–563.
5. Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. – *N. Engl. J. Med.*, 2009, № 361, 1935–1944.
6. Roxanne, Palmer Drugs: Lines of defence. – *Nature*, 2011, № 480, 9–10.
7. Tkachuk, Z. Multiantivirus compound, composition and method for treatment of virus disease. – *U.S. Patent Application publication*, 2012, № 0232129 A1, p. 57.
8. Ткачук, З. Ю., С. Л. Рибалко, Л. Д. Жаркова та ін. Антигрипозна активність препарату *Нуклекс*. – *Доп. НАН України*, 2010, № 9, 191–196.
9. Ткачук, З. Ю., В. В. Зарубаїв, Л. І. Семернікова. Противірусна дія препарату *Нуклекс* на віруси грипу, парагрипу та пташиного грипу. – *Український медичний альманах*, 14, 2011, № 6, 209–212.
10. Ткачук, З. Ю., Т. Г. Яковенко. Вплив препаратів гріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації. – *Доп. НАН України*, 2006, № 12, 161–166.
11. Порва, Ю., З. Ткачук, С. Рибалко. Антивірусна активність препарату *Нуклекс* на клітинній моделі вірусу гепатиту С. – *Вісн. фармакології та фармації*, 2010, № 9, 10–16.
12. Дикий, Б. М., З. Ю. Ткачук, О. Я. Пришляк та ін. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІІ-інфекцію при застосуванні противірусного препарату *нуклекс*. – Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19–20 травня 2011 року, Суми). Тернопіль, Укрмедкнига, 2011, 17–18.
13. Ткачук, З. Ю., С. Л. Рибалко, С. Т. Дягюн, Д. Б. Старосила. Антигерпетична активність препарату *Нуклекс*. – *Доп. НАН України*, 2011, № 4, 182–188.
14. Ткачук, З. Ю., М. І. Швед, О. А. Прокіпович, П. М. Бабиш. Специфічна противірусна дія препарату *Нуклекс* при серцево-судинних розладах, грипі та ГРВІ. – В: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. Київ – Луганськ, 2010, № 4, 312–333.