

Противовирусная терапия больных гриппом на фоне сопутствующей хронической обструктивной болезни легких

И.Я. Господарский, В.А. Паничев

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Изучена клиническая эффективность использования противовирусного средства – римантадина у больных гриппом на фоне хронической обструктивной болезни легких, а также влияние лечения на состояние иммунного ответа, частоту развития осложнений. Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость Ремавира у таких больных. Подтверждено не только его позитивное влияние на течение гриппа, но и на иммунный статус пациентов, риск развития осложнений и необходимость использования антибиотиков.

Ключевые слова: грипп, противовирусная терапия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) продолжают оставаться наиболее массовыми инфекциями [1]. В зависимости от наличия эпидемий в разных регионах планеты ОРВЗ диагностировано в 30–90% населения в год. Самым тяжелым течением и наибольшей частотой неблагоприятных последствий в этой группе заболеваний характеризуется грипп, который продолжает оставаться серьезной проблемой для практического здравоохранения. Проблема лечения этой инфекции в последние десятилетия осложняется еще и широким распространением хронических поражений органов дыхания, на фоне которых грипп протекает значительно тяжелее [2].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание второй половины жизни, чаще всего возникает у мужчин-курильщиков после 40 лет. Первыми симптомами, с которыми пациент обычно обращается к врачу, являются кашель и одышка, которые иногда сопровождаются свистящим дыханием и выделением мокроты. Мокрота выделяется сначала в небольшом количестве (редко более 60 мл/сут). Наиболее ранним симптомом, который появляется до 40–50 лет жизни, является кашель. До этого же времени в холодные сезоны развиваются респираторные инфекции, которые провоцируют инфекционные обострения ХОБЛ [2].

На слизистые оболочки верхних дыхательных путей приходится основная нагрузка и они становятся наиболее уязвимыми. Согласно данным О.Ф. Мельникова [3], они контактируют с 79% всего антигенного материала, который поступает в организм как через нос, так и через рот. Из 300–400 м² слизистых оболочек в организме человека от 30% до 40% приходится на дыхательные пути. Возрастающее загрязнение окружающей среды и постоянное усиление агрессивности поллютантов обуславливают ежегодное увеличение заболеваемости острыми воспалительными процессами органов дыхания. В тех случаях, когда частота ОРВЗ превышает 5–6 раз в год, говорят о наличии стойких расстройств иммунного ответа – иммунодефицитов с преимущественным поражением местного и/или системного иммунитета, которые сопровождают ХОБЛ в большинстве случаев. При этом частое развитие осложнений и необходимость повтор-

ного использования антибиотиков приводят у таких больных к формированию кандидозов и дисбиозов и еще больше нарушают синтез факторов местного иммунитета [4].

В преобладающем большинстве случаев при лечении гриппа, даже у пациентов с сопутствующими бронхолегочными заболеваниями, недостаточно широко используются препараты с противовирусным эффектом, а терапия в основном ограничивается симптоматическими средствами или методами народной медицины. Такой подход не дает возможности существенно повлиять на течение болезни, ускорить выздоровление, уменьшить частоту осложнений и неблагоприятных последствий [1, 2].

Перечень противовирусных средств ежегодно пополняется новыми названиями. Но несмотря на серьезные успехи фармацевтической индустрии в разработке этиотропных, в том числе – синтетических противовирусных средств, новых интерферонов, в последние годы не создано принципиально новых лекарственных препаратов с более мощным вирулицидным действием в отношении возбудителей гриппа. Поэтому производные амидантана, в первую очередь – римантадин, остаются наиболее эффективными противогриппозными средствами среди допущенных к клиническому применению. Римантадин проявляет высокий терапевтический эффект при инфекциях, вызванных вирусами типов А и В, угнетая репликацию вирусов на ранних стадиях цикла и нарушая формирование вирусной оболочки [5].

Цель исследования: изучение результатов применения препарата Ремавир (римантадина гидрохлорид производства «Олайнфарм», Латвия) в комплексной терапии больных гриппом на фоне сопутствующего ХОБЛ путем установления его эффективности и безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего был обследован 41 больной гриппом типа А на фоне ХОБЛ. Под наблюдением были только пациенты со среднетяжелым течением болезни. Возраст обследованных составлял от 18 до 48 лет. У всех больных была ХОБЛ II стадии с компенсированным течением, все за 3 мес до эпизода гриппа получали стабильную дозу ингаляционных препаратов (стероид+бета-агонист длительного действия). Ни у одного пациента не было инфекционных обострений на протяжении последних 2 мес.

18 пациентов (1-я группа) получали общепринятую терапию (витамин С, аскофен, средства для полоскания горла, при необходимости – противокашлевые и жаропонижающие средства). Еще 23 пациента (2-я группа) во время обострения получали дополнительно римантадина гидрохлорид (Ремавир производства «Олайнфарм», Латвия) по 100 мг трижды в день на протяжении первого дня, дважды – на протяжении последующих двух дней и 1 раз в сутки на 4-й и 5-й дни. У всех больных определяли показатели функции внешнего дыхания, все были обследованы лабораторно (общий анализ

крови, иммунограмма с определением популяций и субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител производства России), вирусологически (иммунофлюоресцентным методом), по показаниям – рентгенологически (околоносовые пазухи и органы грудной клетки). Частота и характер жалоб у пациентов обеих групп до лечения существенно не отличались. Через 3 мес после начала лечения пациенты были повторно осмотрены и обследованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, которые получали только базисную терапию, повышение температуры тела длилось в среднем в течение 8,9 дня, тогда как в случае применения Ремавира лихорадка у большинства пациентов исчезала на 4–5-й день лечения (табл. 1). Катаральные явления в группе, леченной этиотропным средством, исчезали почти в 2 раза быстрее, чем в группе сравнения (1-я группа), проявления интоксикации – в 1,5 раза быстрее. Также в 1,5 раза сократилась длительность болезни и вирусной астении.

Буквально с первого дня заболевания гриппом у большинства больных с ХОБЛ нарушались показатели функции внешнего дыхания (табл. 2). На момент начала гриппа показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковой объемной скорости выдоха (ПОСв_д) существенно не отличались в обеих группах обследованных. На протяжении первой недели оба указанных параметра функции внешнего дыхания продолжали снижаться, но у пациентов 1-й группы, которые не получали противовирусного лечения, эти показатели были существенно хуже (p<0,05). На следующей неделе приведенные выше показатели несколько возросли, но достоверно отличались от данных 1–2-го дня обследования (p<0,05).

У пациентов 2-й группы (леченных Ремавиром) отмечалось менее выраженное снижение показателей функции внешнего дыхания в течение 1-й недели заболевания. Но у этих же пациентов в конце второй недели обследования ОФВ₁ и ПОСв_д практически восстановились до уровня 1–2-го дня наблюдения. Все же нужно отметить, что указанные данные были несколько ниже, чем результаты спирометрических обследований, проведенных у части пациентов за 1–3 мес до эпизода гриппа.

Давно установлено [1, 5], что вирус гриппа оказывает выраженное иммуносупрессивное действие, угнетая работу клеточного звена иммунитета и продукцию интерферона в организме. При сравнении иммунологической картины в группах с различными схемами лечения наблюдается существенная разница в пользу пациентов, леченных средством этиотропной терапии (табл. 3).

У пациентов, которые получали общепринятую терапию, на протяжении 1-й недели лечения не наблюдали позитивной динамики показателей клеточного звена иммунитета. Умеренное нарастание содержания CD3-лимфоцитов отмечалось преимущественно за счет CD8-субпопуляции, что привело к дальнейшему снижению CD4/CD8-коэффициента. Не было зарегистрировано достоверного увеличения числа CD16-клеток – натуральных киллеров. Такие изменения в целом, согласно данным других исследователей, способствуют более длительной антигенемии, чаще – затяжному течению болезни [6]. Более длительная персистенция вируса гриппа в организме, в свою очередь, ведет к дальнейшему угнетению иммунитета больного и формированию осложнений, в первую очередь – инфекционного обострения ХОБЛ [7].

В группе пациентов, которые получали противовирусное средство Ремавир, очевидно, за счет устранения иммуносупрессивного влияния вируса гриппа уже к концу первой недели выявлено увеличение количества CD3-лимфоцитов

Таблица 1

Длительность клинических симптомов при различных схемах лечения, М±m

Клинический симптом	Длительность клинического симптома, дни	
	1-я группа, n=18	2-я группа, n=23
Лихорадка	8,9±0,6	4,1±0,4*
Кашель	18,2±0,9	12,2±0,8*
Одышка	24,2±2,4	17,2±1,1*
Насморк	6,1±1,2	5,5±0,6
Интоксикация	8,3±0,9	6,7±0,7*
Вирусная астения	15,1±2,3	10,1±0,9*

Примечание: * – достоверная разница с показателем в 1-й группе (p<0,05)/

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания при различных схемах лечения, М±m

Лечение		ОФВ ₁ , %	ПОСв _д , л/мин
	7–8-й день	50,4±2,2**	305,2±12,7**
	14–15-й день	52,7±1,3**	341,1±8,7**
2-я группа, n=23	1–2-й день	64,7±1,7	395,4±8,9
	7–8-й день	59,8±1,1*	346,2±11,1*
	14–15-й день	66,7±1,5	383,9±7,8

Примечание: * – достоверная разница с показателем до лечения (p<0,05);
+ – достоверная разница с показателем в 1-й группе (p<0,05).

Таблица 3

Показатели лимфоцитарного звена иммунного ответа при различных схемах лечения, М±m

Лечение		CD3	CD4	CD8	CD16
	7–8-й день	46,5±2,2	21,8±3,5	27,2±1,2*	6,2±0,5
2-я группа, n=23	1–2-й день	45,1±2,1	21,2±1,1	25,3±1,0	4,7±0,3
	7–8-й день	53,5±1,2**	35,3±2,1*	26,1±1,1+	9,7±0,5**

Примечание: * – достоверная разница с показателем до лечения (p<0,05);
+ – достоверная разница с показателем в 1-й группе (p<0,05).

Таблица 4

Частота развития осложнений при различных схемах лечения

Осложнение	Частота развития осложнений, n (%)	
	1-я группа, n=18	2-я группа, n=23
Инфекционное обострение ХОБЛ	12/66,7	5/27,8*
Пневмония	3/16,7	1/5,6*
Гайморит	3/16,7	2/11,1
Отит	1/5,6	0/0*
Необходимость в приеме антибиотиков	18/100	7/38,9*

Примечание: * – достоверная разница с показателем в 1-й группе (p<0,05).

($p < 0,05$) преимущественно за счет CD4-субпопуляции (Т-хелперы), что способствовало увеличению CD4/CD8-коэффициента. В то же время достоверно увеличилось содержание натуральных киллеров – с $4,7 \pm 0,3$ до $9,7 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

При традиционном лечении больных гриппом на фоне сопутствующего ХОБЛ осложнения сформировались у всех пациентов без этиотропной терапии, что привело к необходимости применения у них антибиотиков (100%, табл. 4). Среди последних доминировали поражения органов дыхания и ЛОР-органов, чаще – инфекционное обострение ХОБЛ (у 12 обследованных – 66,7%).

В случае применения Ремавира, несмотря на наличие сопутствующего хронического бронхолегочного заболевания, осложнения в виде инфекционного обострения ХОБЛ выявлены лишь у 5 пациентов (27,8%) – острый бронхит. Пневмонии и синуситы были суммарно лишь у 3 пациентов, отита не было ни у одного больного из этой группы. Суммарно необходимость в приеме антибиотиков возникла у 7 обследованных (38,9%) из 2-й группы, то есть достоверно реже, чем

Противірусна терапія хворих на грип на фоні путньої хронічної обструктивної хвороби легень І.Я. Господарський, В.О. Панічев

Вивчена клінічна ефективність використання противірусного засобу – римантадину у хворих на грип на фоні хронічної обструктивної хвороби легень, а також вплив лікування на стан імунної відповіді, частоту розвитку ускладнень. Доведено високу ефективність і добру переносимість Ремавіру у таких хворих. Підтверджено не тільки його позитивний вплив на перебіг грипу, а й на імунний статус пацієнтів, ризик розвитку ускладнень і необхідність використання антибіотиків.
Ключові слова: грип, противірусна терапія, хронічна обструктивна хвороба легень.

без применения противовирусного средства. На основании этого можно утверждать про улучшение качества жизни пациентов [8].

Ни у одного из 23 пациентов, которые принимали Ремавир, не отмечено аллергических реакций или других побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Применение противовирусного препарата Ремавир у больных гриппом с сопутствующей ХОБЛ позволило существенно сократить длительность и выраженность как отдельных симптомов, так и болезни в целом.

2. Применение Ремавира существенно уменьшало риск инфекционного обострения ХОБЛ и других осложнений гриппа, а также необходимость применения антибактериальной терапии вследствие этого.

3. Назначение этиотропной терапии у больных гриппом с сопутствующей ХОБЛ безопасно и не приводит к формированию осложнений.

Antiviral therapy in the patient with flu and chronic obstructive pulmonary disease I. Ya. Hospodarskyu, V. A. Panichev

Studying of clinical effectiveness of antiviral medicines remantadin in patients with flu and chronic obstructive pulmonary disease has been performed. It was confirmed high effectiveness and good tolerability of rimavir in that patients. It was confirmed not only its positive influence on flu course, but also on immune state, risk of complications and antibiotics administration necessity.

Key words: flu, antiviral treatment, chronic obstructive pulmonary disease.

Сведения об авторах

Господарский Игорь Ярославович – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, ул. Коцюбинского, 3; тел.: (0352) 43-09-27

Паничев Владимир Александрович – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, ул. Коцюбинского, 3; тел.: (0352) 43-09-27

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інф. хвороби. – 2006. – № 1. – С. 10–12.
2. Rabe K.F., Fabbri L.M., Vogelmeier C. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial // Chest. – 2013. – V. 143 (3). – P. 711–719.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) // Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2008.
4. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. – К., 2003. – 28 с.
5. Hsu A.C., See H.V., Hansbro P.M., Wark P.A. Innate immunity to influenza in chronic airways diseases // Respirology. – 2012. – V. 17 (8). – P. 1166–1175.
6. Mackay A.J., Hurst J.R. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment // Med. Clin. North. Am. – 2012. – V. 96 (4). – P. 789–809.
7. Rodriguez P., Puente-Maestu L. Hospitalizations from pandemic influenza (pH1N1) infections among patients with asthma or COPD in Spain // J. Infect. – 2012. – V. 65 (1). – P. 95–98.
8. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2004.

Статья поступила в редакцию 15.11.2013