

Проблема своєчасного призначення протівірусної терапії у хворих на грип за умови супутнього хронічного обструктивного захворювання легень

І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності використання протівірусного засобу римантадину (Ремавіру) у хворих на грип на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а також впливу лікування на стан імунної відповіді, частоту розвитку ускладнень.

Матеріали та методи. Усього було обстежено 57 хворих на грип типу А на тлі ХОЗЛ, частина з яких отримувала етіотропне лікування. Проведені клінічні, спірометричні, імунологічні, вірусологічні та рентгенологічні дослідження. **Результати.** Підтверджено позитивний вплив Ремавіру не тільки на перебіг грипу, а й на імунний статус пацієнтів, ризик розвитку ускладнень і необхідність використання антибіотиків. Застосування етіотропної терапії у хворих на грип з супутньою ХОЗЛ дає виражений лікувальний ефект за умови своєчасного призначення (1–2-й день хвороби). У разі початку застосування протівірусної терапії з 3–4-го дня грипу її ефективність була істотно нижче.

Заключення. Доведено високу ефективність і добру переносимість Ремавіру у хворих на грип на тлі ХОЗЛ, а також вплив лікування на стан імунної відповіді, частоту розвитку ускладнень.

Ключові слова: грип, протівірусна терапія, хронічна обструктивна хвороба легень.

Гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) продовжують залишатися найбільш масовими інфекціями [1] і за рахунок цього – серйозною медичною та економічною проблемою. Залежно від наявності епідемій у різних регіонах планети ГРВЗ уражається від 30% до 90% населення протягом року. Найтяжчим перебігом і найвищою частотою несприятливих наслідків у цій групі хвороб характеризується грип, який продовжує залишатися серйозною проблемою для практичної охорони здоров'я. Проблема лікування цієї інфекції в останні десятиліття ускладнюється ще й значним поширенням хронічних уражень органів дихання, на тлі яких перебіг грипу стає значно важчим [2].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хвороба другої половини життя, найчастіше розвивається у чоловіків-курців після 40 років. Першими ознаками, з якими пацієнт зазвичай звертається до лікаря, є кашель і задишка, які супроводжуються свистячим диханням з виділенням мокрот. Мокрота виділяється спочатку у невеликій кількості (рідко більше 60 мл/добу). Найбільш раннім симптомом, який з'являється до 40–50 років життя, є кашель. У холодні сезони починають виникати епізоди ГРВЗ, які провокують інфекційні загострення ХОЗЛ. Особливо небезпечним для таких пацієнтів є грип, як внаслідок суттєво тяжчого перебігу за умови дихальної недостатності і сформованого «легеневого серця», так і за рахунок винятково високої частоти ускладнень [2].

Незважаючи на це у переважній більшості випадків при лікуванні грипу у пацієнтів з супутніми бронхолегеневими

захворюваннями недостатньо широко використовуються препарати з прямим протівірусним впливом, а терапія здебільшого обмежується симптоматичними засобами або методами народної медицини. Такий підхід не дає змоги суттєво вплинути на перебіг хвороби, пришвидшити видужання, зменшити частоту ускладнень і несприятливих наслідків [1, 2]. У значному відсотку випадків протівірусні засоби призначаються несвоєчасно, що суттєво знижує їхню лікувальну ефективність. Головною причиною цього здебільшого є несвоєчасне звертання таких пацієнтів по медичну допомогу.

Зрозуміло, що призначати протівірусні препарати вже за умови сформованих бактерійних ускладнень, безумовно, пізно. Відомо також, що оптимальним часом їхнього призначення є 1–2-й день захворювання, в ідеалі – перші години грипу. Нез'ясованим залишається питання ефективності протівірусних лікарських засобів у випадку призначення їх на 3–4-й день захворювання, коли значна частина пацієнтів із супутньою хронічною патологією органів дихання вперше звертається по медичну допомогу.

Перелік протівірусних засобів щорічно поповнюється новими назвами. Але незважаючи на серйозні успіхи фармацевтичної індустрії у розробці етіотропних, у тому числі – синтетичних протівірусних засобів, нових інтерферонів, в останні роки не створено принципово нових препаратів з більш потужною віруцидною дією щодо збудників грипу. Тому похідні амідантану, у першу чергу – римантадин, залишаються найефективнішими антигриповими засобами серед допущених до клінічного використання. Римантадин проявляє високий терапевтичний ефект при інфекціях, спричинених вірусами типів А і В, пригнічуючи реплікацію вірусів на ранніх стадіях циклу і порушуючи формування вірусної оболонки [5].

Мета дослідження: вивчення можливості використання препарату Ремавір (римантадину гідрохлориду виробництва «Олайнфарм», Латвія) у комплексному лікуванні хворих на грип на тлі супутнього ХОЗЛ, з'ясувавши його ефективність і безпеку за умови раннього і пізнього призначення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього було обстежено 57 хворих на грип типу А на тлі ХОЗЛ. Під наглядом були лише пацієнти з перебігом хвороби середньої тяжкості. Вік обстежуваних – від 38 до 59 років. В усіх хворих діагностовано ХОЗЛ II стадії з компенсованим перебігом, усі вони не менше 3 міс до епізоду грипу отримували стабільну дозу інгаляційних препаратів (стероїд+бета-агоніст тривалої дії). У жодного з них не було інфекційних загострень протягом останніх 2 міс.

Вісімнадцять пацієнтів (1-а група) окрім засобів для лікування ХОЗЛ отримували загальноприйнятну терапію (вітамін С, аскофен, засоби для полоскання горла, за потреби – протикашльові та жарознижувальні засоби тощо);

Тривалість клінічних ознак при різному лікуванні, М±m

Клінічна ознака	Тривалість клінічної ознаки, дні		
	1-а група, n=18	2-а група, n=23	3-я група, n=16
Гарячка	8,9±0,6	4,1±0,4*	6,1±0,4 ** **
Кашель	18,2±0,9	12,2±0,8*	17,2±0,8 **
Задишка	24,2±2,4	17,2±1,1*	22,2±2,2 **
Нежить	6,1±1,2	5,5±0,6	6,3±0,5
Інтоксикація	8,3±0,9	6,7±0,7*	6,9±0,5 *
Вірусна астения	15,1±2,3	10,1±0,9*	10,8±0,8 *

Примітки: * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05); ** – достовірна різниця з показником у 2-й групі (p<0,05).

Показники лімфоцитарної ланки імунної відповіді при різних схемах лікування, М±m

Група	Термін лікування	ОФВ ₁ , %	ПОШвид, л/хв
1-а група, n=18	1-2-й день	65,1±1,8	388,9±6,7
	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-а група, 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
3-я група, n=16	7-8-й день	51,9±2,4**	313,1±11,1**
	14-15-й день	54,5±1,8**	345,3±12,1**

Примітки: + – достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05);

** – достовірна різниця з показником у 2-й групі (p<0,05).

23 пацієнти (2-а група) з 1-2-го дня від початку грипу отримували додатково римантадину гідрохлорид (Ремавір виробництва «Олайнфарм», Латвія) по 100 мг тричі на добу протягом першого дня, двічі – протягом наступних двох днів і 1 раз на добу на 4-й і 5-й день; 16 пацієнтів (3-я група) отримували додатково римантадину гідрохлорид (Ремавір виробництва «Олайнфарм», Латвія) за описаною вище схемою, але починаючи з 3–4-го дня від початку захворювання на грип.

Усім хворим визначали показники функції зовнішнього дихання, усі вони були обстежені лабораторно (загальний аналіз крові, імунограма з визначенням популяцій і субпопуляцій лімфоцитів за допомогою моноклонових антитіл виробництва Росії), вірусологічно (імунофлюоресцентним методом), за показаннями – рентгенологічно (приносові пазухи і органи грудної клітки). Частота і характер скарг у пацієнтів обох груп до лікування суттєво не відрізнялися. Через 3 міс після початку лікування пацієнти були повторно оглянуті й обстежені.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих, які отримували лише базисну терапію, підвищення температури тіла тривало в середньому протягом 8,9 дня, тоді як у випадку застосування Ремавіру гарячка у більшості пацієнтів зникла на 4–5-й день лікування (табл. 1). Катаральні явища у групі, лікованій етіотропним засобом, минали майже удвічі швидше, ніж у групі порівняння, прояви інтоксикації – у 1,5 разу. Також в 1,5 разу скоротилася тривалість хвороби і вірусної астенії.

У випадку застосування Ремавіру з 3–4-го дня захворювання на грип відзначали суттєве скорочення тривалості таких симптомів, як гарячка, інтоксикація і вірусна астения, у порівнянні з хворими 1-ї групи (p<0,05). Тривалість нежитю достовірно не змінювалася (p>0,05) в усіх

групах. Характерно, що пізніше призначення Ремавіру практично не вплинуло на такі симптоми, як кашель і задишка (p>0,05).

Майже з першого дня захворювання на грип у більшості хворих із ХОЗЛ порушувалися показники функції зовнішнього дихання (табл. 2). На час початку грипу показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) суттєво не відрізнялися в обох групах обстежуваних. Протягом першого тижня обидва згадані параметри функції зовнішнього дихання продовжували знижуватися, але у пацієнтів 1-ї групи, які не отримували противірусного лікування, ці показники були суттєво гіршими (p<0,05). Наступного тижня зазначені вище показники дещо підвищилися, але достовірно відрізнялися від даних 1–2-го дня обстеження (p<0,05).

У пацієнтів 2-ї групи (лікованих римантадином (Ремавіром) з 1–2-го дня грипу) відзначали менш виражене зниження показників функції зовнішнього дихання протягом першого тижня захворювання. Але у цих самих пацієнтів наприкінці другого тижня обстеження ОФВ₁ і ПОШвид практично відновилися до рівня 1–2-го дня спостереження. Треба відзначити, що наведені дані були дещо нижчими, ніж результати спірографічних обстежень, проведених у частини пацієнтів за 1–3 міс до епізоду грипу.

У пацієнтів 3-ї групи (лікованих римантадином (Ремавіром) з 3–4-го дня грипу) показники функції зовнішнього дихання на 1–2-й день захворювання не визначалися, у зв'язку з пізнім зверненням по медичну допомогу. Цікаво, що на 7–8-й і на 14–15-й день показники ОФВ₁ і ПОШвид практично не відрізнялися від аналогічних даних у хворих на грип, які не отримували противірусної терапії (1-а група). Таким чином, пізніше призначення римантадину практично не попередило загострення ХОЗЛ.

Установлено [1, 5], що вірус грипу має виражений імуносупресивний вплив, пригнічуючи роботу клітинної лан-

Таблиця 3

Показники лімфоцитарної ланки імунної відповіді при різних схемах лікування, М±m, %

Група	Термін лікування	CD3	CD4	CD8	CD16
1-а група, n=18	1-2-й день	44,4±2,4	20,0±1,3	24,8±1,2	4,6±0,4
	7-8-й день	46,5±2,2	21,8±3,5	27,2±1,2*	6,2±0,5
2-а група, 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**
3-я група, n=16	7-8-й день	52,6±1,1 ⁺	33,3±1,8 ⁺	26,5±1,0	6,9±1,9

Примітки: * – достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); ⁺ – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05).

Таблиця 4

Частота розвитку ускладнень при різному лікуванні

Ускладнення	Частота розвитку ускладнень, число пацієнтів/відсоток		
	1-а група, n=18	2-а група, n=23	3-я група, n=16
Інфекційне загострення ХОЗЛ	12/66,7	5/27,8*	6/37,5*
Пневмонія	3/16,7	1/5,6*	2/12,5**
Гайморит	3/16,7	2/11,1	3/18,8
Отит	1/5,6	0/0*	1/6,3**
Необхідність вживання антибіотиків	18/100	7/38,9*	10/62,5*

Примітки: * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05); ** – достовірна різниця з показником у 2-й групі (p<0,05).

ки імунітету і продукцію інтерферону в організмі. Під час порівняння імунологічної картини у групах з різними схемами лікування спостерігалася суттєва різниця на користь пацієнтів, лікованих засобом етіотропної терапії (табл. 3).

У пацієнтів, які отримували загальноприйнятну терапію, протягом першого тижня лікування не спостерігалася позитивної динаміки показників клітинної ланки імунітету. Помірне наростання вмісту CD3-лімфоцитів відбувалося переважно за рахунок CD8-субпопуляції, що зумовило подальше зниження CD4/CD8-коефіцієнта. Не було зареєстровано достовірного збільшення числа CD16-клітин – натуральних кілерів. Такі зміни в цілому, за даними інших дослідників, зумовлюють тривалішу антигенемію, часто затяжний перебіг хвороби [6]. Більш тривала персистенція вірусу грипу в організмі веде до подальшого пригнічення імунітету хворого і формування ускладнень, у першу чергу – інфекційного загострення ХОЗЛ [7].

У групі пацієнтів, які отримували протівірусний засіб Ремавір з 1-2-го дня грипу, очевидно, за рахунок усунення імуносупресивного впливу вірусу грипу, вже на кінець першого тижня виявлено збільшення вмісту CD3-лімфоцитів (p<0,05) переважно за рахунок CD4-субпопуляції (Т-хелпери), що спричинювало наростання CD4/CD8-коефіцієнта. Водночас вірогідно збільшився вміст натуральних кілерів з 4,7±0,3% до 9,7±0,5% (p<0,05).

У тих пацієнтів, які отримували Ремавір з 3–4-го дня грипу (3-я група), на 7–8-й день від початку захворювання показники вмісту CD3- і CD4-лімфоцитів практично не відрізнялися від показників 2-ї групи. Водночас вміст натуральних кілерів залишався достовірно заниженим.

Під час традиційного лікування хворих на грип на тлі супутнього ХОЗЛ ускладнення сформувалися в усіх пацієнтів без етіотропної терапії, що зумовило необхідність застосування у них антибіотиків (100%; табл. 4). Серед ускладнень домінували ураження органів дихання і ЛОР-органів, найчастіше – інфекційне загострення ХОЗЛ (12 обстежуваних – 66,7%).

У випадку застосування Ремавіру незважаючи на наявність супутнього хронічного бронхолегеневого захворювання ускладнення у вигляді інфекційного загострення

ХОЗЛ виявлені лише у 5 пацієнтів (27,8%) – гострий бронхіт. Пневмонії і синусити були сумарно лише у 3 пацієнтів, отиту не було у жодного хворого з цієї групи. Сумарно необхідність у вживанні антибіотиків виникла у 7 обстежуваних (38,9%) з 2-ї групи, тобто достовірно рідше, ніж без застосування протівірусного засобу, на підставі чого можна стверджувати про підвищення якості життя пацієнтів [8].

Характерно, що навіть у тих пацієнтів, яким призначили Ремавір пізно, інфекційне загострення ХОЗЛ відзначалося достовірно рідше (p<0,05), і необхідність призначати антибіотики виникала рідше. Проте у випадку застосування Ремавіру з 3–4-го дня грипу такі типові ускладнення цього захворювання, як пневмонія, гайморит і отит траплялися так само часто, як і у тих пацієнтів, які взагалі не отримували протівірусного лікування (p>0,05).

У жодного з 39 пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, які вживали Ремавір, не відзначено алергійних реакцій чи інших побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. Використання у хворих на грип з супутнім ХОЗЛ протівірусного препарату Ремавір за умови вживання з 1–2-го дня захворювання дозволило суттєво (на 2–6 днів) скоротити тривалість і вираженість як окремих симптомів (гарячки, інтоксикації, вірусної астениї тощо), так і хвороби в цілому. У випадку пізнього застосування препарату Ремавір вираженість лікувального впливу була менш значною.

2. Застосування препарату Ремавір більше ніж удвічі зменшувало ризик інфекційного загострення ХОЗЛ та інших ускладнень грипу, а також необхідність застосування антибактеріальної терапії, але тільки за умови своєчасного початку протівірусної терапії.

3. Застосування препарату Ремавір, розпочате пізніше 3–4-го дня захворювання, зумовлювало виникнення достовірного ризику інфекційного загострення ХОЗЛ, але не впливало на розвиток бактеріальних ускладнень грипу (пневмонії, гаймориту, отиту).

4. Лікування препаратом Ремавір у хворих на грип із супутнім ХОЗЛ безпечно і не зумовлює розвитку небажаних побічних явищ.

Проблема своевременного назначения противовирусной терапии у больных гриппом на фоне хронической обструктивной болезни легких

И.Я. Господарский, Н.И. Рега, К.О. Господарская

Цель исследования: провести изучение клинической эффективности использования противовирусного средства римантадина (Ремавира) у больных гриппом на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также влияние лечения на состояние иммунного ответа, частоту развития осложнений.

Материалы и методы. Всего было обследовано 57 больных гриппом типа А на фоне ХОБЛ, часть из которых получала этиотропное лечение. Проведены клинические, спирометрические, иммунологические, вирусологические и рентгенологические исследования.

Результаты. Подтверждено позитивное влияние Ремавира не только на течение гриппа, но и на иммунный статус пациентов, риск развития осложнений и необходимость использования антибиотиков. Назначение этиотропной терапии у больных гриппом с сопутствующей ХОБЛ проявляет выраженный лечебный эффект при условии своевременного назначения (1–2-й день болезни). В случае начала применения противовирусной терапии с 3–4-го дня гриппа ее эффективность была существенно ниже.

Заключение. Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость Ремавира у больных гриппом на фоне ХОБЛ, а также влияние лечения на состояние иммунного ответа, частоту развития осложнений.

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

The problem of antiviral therapy timely prescription in the patient with flu and chronic obstructive pulmonary disease

I.Ya. Hospodarskyy, N.I. Reha, Kh.O. Hospodarska

Purpose of the study: to conduct the study of the clinical efficacy of the use of antiviral rimantadine (Remavir) among influenza patients with chronic obstructive pulmonary disease, and the impact of treatment on the immune response, the incidence of complications.

Materials and methods. There were examined 57 patients with influenza type A on the background of COPD, some of which received etiotropic treatment. The clinical, spirometric, immunological, virological and radiological examination.

Results. Confirmed positive impact not only on Remavir for influenza, but also on the immune status of patients, the risk of complications and the need for antibiotics. Appointment causal treatment of influenza in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease exhibits a pronounced therapeutic effect is subject to the timely use (1–2-day sickness). In the case of application of antiviral therapy 3–4th day flu, its effectiveness was significantly lower.

Conclusion. High efficiency and good tolerability in patients with influenza Remavir with chronic obstructive pulmonary disease, and the impact of treatment on the immune response, the incidence of complications.

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

Сведения об авторах

Господарский Игорь Ярославович – Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и общего ухода за больными Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, пл. Воли, 1; тел.: (0352) 52-45-54

Рега Надежда Ивановна – Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и общего ухода за больными Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, г. пл. Воли, 1; тел.: (0352) 52-45-54

Господарская Кристина Остаповна – Тернопольская университетская больница, 46000, г. Тернополь, ул. Клиническая, 1; тел. (0352) 23-65-69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інф. хвороби. – 2006. – № 1. – 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. Rodríguez 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 02.02.2016