

А.А. Курбатова, А.В. Будневский
**ПРОФИЛАКТИКА ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Представлен анализа клинической эффективности использования тилорона и арбидола у больных бронхиальной астмой с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика.

Актуальность. В настоящее время одно из ведущих мест в структуре болезней органов дыхания занимает бронхиальная астма (БА), среди основных причин прогрессирования которой наиболее значимыми являются повторные тяжелые обострения [1]. Одним из ключевых факторов, способствующих развитию обострения БА, служат острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), которыми ежегодно страдает огромное число людей во всем мире. Частота идентификации респираторных вирусов при обострениях БА значительно превышает таковую по сравнению со стабильным течением заболевания. Респираторные вирусы способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять имеющиеся у больных БА нарушения бронхиальной проходимости, и как следствие, снижать уровень контроля над заболеванием [6, 8]. Частые обострения БА ведут к прогрессированию болезни, ее декомпенсации, инвалидизации, летальному исходу [1].

Поиск наиболее оптимальных методов профилактики гриппа и ОРВИ у больных с хронической бронхолегочной патологией ведется практически два десятилетия. В оптимальном варианте такие лекарственные средства должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма [2]. С этих позиций определенным интерес представляет умифеновир (арбидол) – противовирусный препарат, специфически подавляющий вирусы гриппа А и В, ТОРС-ассоциированного коронавируса, и по механизму противовирусного действия относящийся к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействующий с гемагглютинином вируса и препятствующий слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран [5], а также тилорон (амиксин) – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферонов, осуществляющий прямое и опосредованное ремоделирование системы иммунитета за счет целенаправленной поляризации Th0 в Th1 клетки, стимуляции фагоцитарной функции макрофагов и нейтрофилов, роста и активации NK-клеток [4, 7]. Способность данных препаратов модулировать воспалительную реакцию при гриппе и других ОРВИ явились основанием для решения вопроса о целесообразности исследования арбидола и тилорона для профилактики частых у ОРВИ у больных БА.

В то же время одной из нерешенных проблем больных БА является низкий уровень комплаенса – готовности больного следовать рекомендациям врача, что в определенной степени касается и применения препаратов для профилактики ОРВИ – основной причины обострений БА [1, 6].

Таким образом, представляется актуальным изучение эффективности арбидола и тилорона для профилактики ОРВИ у больных БА с учетом комплаенса и качества жизни (КЖ) пациентов.

Цель работы – анализ клинической эффективности тилорона и арбидола у больных БА с частыми ОРВИ.

Материал и методы исследования. В исследование был включен 101 пациент с диагнозом БА смешанного генеза средней степени тяжести (36 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $45,84 \pm 0,68$ лет) с частыми ОРВИ в анамнезе, наблюдавшихся у врача-пульмонолога бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 4».

Критерием частых ОРВИ было наличие 3 и более случаев ОРВИ в год, подтвержденных записями в медицинской документации и отсутствие контроля заболевания (уровень контроля БА по результатам Asthma Control Test™ (АСТ™) $13,19 \pm 0,22$ балла).

Диагноз БА был выставлен в соответствии с «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA; 2011) [1].

К моменту включения в исследование все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию БА.

В зависимости от уровня медикаментозного комплаенса пациентов было сформировано 3 группы. 1-ая группа – 32 человека с высоким и средним уровнем комплаенса (средняя величина составила $17,78 \pm 0,61$ баллов), которым наряду со стандартной медикаментозной терапией БА был назначен арбидол по схеме: 200 мг за 20-30 минут до еды 2 раз в неделю в течение 3 недель (количество курсов – 2 раза в год); 2-ая группа – 36 человек с высоким и средним уровнем комплаенса (средняя величина составила $18,16 \pm 0,44$ баллов), которым наряду со стандартной медикаментозной терапией был назначен тилорон по схеме: 125 мг после еды 1 раз в неделю в течение 6 недель (количество курсов – 2 раза в год); 3-я группа – 33 человека с низким уровнем комплаенса (средняя величина составила $7,12 \pm 0,29$ баллов), которые получали стандартную медикаментозную терапию БА и отказались от курсового приема как арбидола, так и тилорона.

Было проведено комплексное обследование, включающее оценку: медикаментозного комплаенса с использованием шкалы комплаенса больных хроническими обструктивными болезнями легких [3]; контроля БА по данным теста по контролю над астмой (АСТ™); тяжести течения БА по таким показателям как «частота ОРВИ в течение последних 12 месяцев», «число обострений, потребовавших визита врача общей практики (ВОП) в течение последних 12 месяцев», «число вызовов СМП в течение последних 12 месяцев», «число госпитализаций в течение последних 12 месяцев»; клинических симптомов БА с помощью визуально-аналоговой шкалы; КЖ с использованием неспецифического опросника SF-36 (The Short Form-36), переведенного на русский язык и апробированного Межнародным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург, 1998 г.); исследование

функции внешнего дыхания (ФВД) согласно общепринятой методике с применением спироанализатора «Диамант».

Использование вышеперечисленных методик проводилось на этапе включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения за пациентами.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Statgraphics Plus 5.1.

Полученные результаты и их обсуждение. В результате курсового применения арбидола и тилорона у больных БА через 12 месяцев выявлена достоверная положительная динамика исследуемых показателей, свидетельствующая о выраженных благоприятных изменениях соматического статуса и КЖ пациентов, тогда как у больных, которые отказались от приема препаратов и им была назначена только стандартная медикаментозная терапия, через 12 месяцев достоверной динамики исследуемых показателей получено не было.

Так, контроль заболевания у больных БА 1-ой и 2-ой группы через 12 месяцев достоверно улучшился по сравнению с больными БА 3-й группы (табл. 1). Причем полного контроля БА удалось достичь в 1-ой группе 12 пациентам (37,5%), во 2-ой группе 20 пациентам (55,6%); частично контролируемым течением заболевания стало у 13 пациентов (40,6%) 1-ой группы и у 10 пациентов (27,7 %) 2-ой группы; неконтролируемое течение заболевания сохранилось у 7 пациентов (21,9%) 1-ой группы и у 6 пациентов (16,7%) 2-ой группы ($\chi^2=41,03$; $p=0,0000$), ($\chi^2=51,43$; $p=0,0000$). В 3-й группе динамика статистически значимой не была ($\chi^2=1,02$; $p=0,6019$).

В 1-ой группе уровень контроля заболевания по результатам АСТ™ достоверно вырос с $13,38 \pm 0,36$ до $21,31 \pm 0,83$ баллов ($F=76,93$; $p=0,0000$), во 2-ой группе – с $14,00 \pm 0,38$ до $22,25 \pm 0,69$ баллов ($F=110,12$; $p=0,0000$), в 3-й группе динамика статистически значимой не была (табл. 1).

Таблица 1.

Динамика показателей контроля БА в исследуемых группах.

Контроль БА	1-ая группа, n=32		2-ая группа, n=36		3-я группа, n=33	
	исходно	на фоне лечения арбидолом	исходно	на фоне лечения тилороном	исходно	через 12 месяцев
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Неконтролируемая	32 (100,0)	7 (21,9)	36 (100,0)	6 (16,7)	33 (100,0)	32 (96,9)
Частично контролируемая	- (-)	13 (40,6)	- (-)	10 (27,7)	- (-)	1 (3,1)
Контролируемая	- (-)	12 (37,5)	- (-)	20 (55,6)	- (-)	- (-)
АСТ™, баллы	$13,4 \pm 0,36$	$21,31 \pm 0,83^*$	$14,0 \pm 0,38$	$22,25 \pm 0,69^*$	$12,1 \pm 0,36$	$13,06 \pm 0,42$

Примечание: здесь и последующих таблицах n – число пациентов; абс. – число случаев, % – процент от численности группы, прочерк «-» – отсутствие данных; знаком * отмечены различия с уровнем достоверности 95% и более.

На фоне курсового приема арбидола в 1-ой группе частота ОРВИ достоверно снизилась с $3,65 \pm 0,16$ до $2,21 \pm 0,13$ раз в год, т.е. в 1,6 раз, во 2-ой группе, на фоне курсового приема тилорона – с $3,50 \pm 0,14$ до $1,47 \pm 0,08$ раз в год, т.е. в 2,4 раза, в 3-й группе статистически значимых изменений частоты ОРВИ выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика частоты ОРВИ в исследуемых группах.

группа	исходно	на фоне лечения арбидолом/ на фоне лечения тилороном/ через 12 месяцев	F	p
1-ая	$3,65 \pm 0,16$	$2,21 \pm 0,13^*$	48,02	0,0000
2-ая	$3,50 \pm 0,14$	$1,47 \pm 0,08^*$	152,51	0,0000
3-я	$3,72 \pm 0,16$	$3,90 \pm 0,17$	0,61	0,4378

В 1-ой группе больных БА на фоне курсового лечение арбидолом через 12 месяцев достоверно снизилось число обострений заболевания, потребовавших визита ВОП, с $3,34 \pm 0,18$ до $1,62 \pm 0,13$ раз, т.е. в 2,1 раза ($F=62,73$; $p=0,0000$), снизилось число вызовов СМП с $2,46 \pm 0,19$ до $1,18 \pm 0,16$ раз, т.е. в 2,1 раз ($F=27,67$; $p=0,0000$), снизилось число госпитализаций по поводу обострений БА с $2,28 \pm 0,14$ до $1,25 \pm 0,13$ раз, т.е. в 1,8 раз ($F=28,93$; $p=0,0000$). Во 2-ой группе больных БА на фоне курсового лечение тилороном через 12 месяцев достоверно снизилось число обострений заболевания, потребовавших визита врача общей практики (ВОП), с $3,13 \pm 0,15$ до $1,31 \pm 0,15$ раз, т.е. в 2,4 раза ($F=124,76$; $p=0,0000$), снизилось число вызовов СМП с $2,31 \pm 0,15$ до $1,05 \pm 0,14$ раз, т.е. в 2,2 раза ($F=36,78$; $p=0,0000$), снизилось число госпитализаций по поводу обострений БА с $2,31 \pm 0,14$ до $0,91 \pm 0,12$ раз, т.е. в 2,5 раза ($F=57,34$; $p=0,0000$). В 3-й группе динамика показателей статистически значимой не была (табл. 3)

Через 12 месяцев у пациентов 1-ой и 2-ой группы отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов БА по сравнению с пациентами третьей группы (табл. 4).

Таблица 3

Динамика числа обострений, вызовов СМП, числа госпитализаций в исследуемых группах

Параметр	1-ая группа, n=32		2-ая группа, n=36		3-ая группа, n=33	
	исходно	на фоне лечения арбидолом	исходно	на фоне лечения тилороном	исходно	через 12 месяцев
Обострения	$3,34 \pm 0,18$	$1,62 \pm 0,13^*$	$3,13 \pm 0,15$	$1,31 \pm 0,15^*$	$3,33 \pm 1,19$	$3,39 \pm 0,18$
Вызовы СМП	$2,46 \pm 0,19$	$1,18 \pm 0,16^*$	$2,31 \pm 0,15$	$1,05 \pm 0,14^*$	$2,39 \pm 0,18$	$2,54 \pm 0,17$
Госпитализации	$2,28 \pm 0,14$	$1,25 \pm 0,13^*$	$2,31 \pm 0,14$	$0,91 \pm 0,12^*$	$2,33 \pm 0,14$	$2,42 \pm 0,13$

Таблица 4

Динамика выраженности симптомов БА в исследуемых группах

Параметр	1-ая группа, n=32		2-ая группа, n=36		3-ая группа, n=33	
	исходно	на фоне лечения арбидолом	исходно	на фоне лечения тилороном	исходно	через 12 месяцев
Заложенность в груди	4,33±0,23	2,26±0,31*	4,13±0,38	1,15±0,34*	4,53±0,16	4,73±0,16
Одышка	5,02±0,56	2,13±0,34*	4,64±0,36	1,23±0,14*	5,06±0,15	5,00±0,14
Удушье	5,14±0,12	1,99±0,67*	5,32±0,22	1,16±0,09*	5,60±0,29	5,20±0,26
Кашель	3,24±0,25	1,86±0,48*	3,44±0,39	1,46±0,19*	3,67±0,33	3,97±0,15
Отхождение мокроты	3,37±0,43	1,66±0,28*	2,87±0,43	1,03±0,09*	3,20±0,17	3,17±0,12
Нарушение сна	4,12±0,26	2,59±0,11*	4,32±0,18	1,17±0,07*	4,33±0,65	4,03±0,14
Общая слабость	5,03±0,38	1,79±0,32*	5,33±0,27	1,32±0,09*	5,36±0,20	5,43±0,16

Таблица 5.

Динамика показателей ФВД в исследуемых группах.

Параметр	1-ая группа, n=32		2-ая группа, n=36		3-ая группа, n=33	
	исходно	на фоне лечения арбидолом	исходно	на фоне лечения тилороном	исходно	через 12 месяцев
ЖЕЛ	74,56±1,99	87,34±2,67*	73,54±1,87	94,37±2,98*	72,1±1,34	70,01±1,89
ФЖЕЛ	67,54±2,76	80,24±2,81*	70,69±2,89	86,55±2,77*	69,5±2,07	68,78±2,46
ОФВ1	61,45±3,25	79,32±2,34*	62,13±2,48	89,50±3,41*	64,3±2,44	61,49±1,14
ОФВ1/ФЖЕЛ	63,21±3,89	72,26±1,96*	65,06±2,46*	77,32±2,13*	64,5±1,97	59,49±2,41
ПОС	58,25±2,12	62,67±2,21*	58,27±1,45	69,13±2,41*	56,4±2,89	52,72±3,40
МОС ₂₅	46,87±3,25	55,27±2,43*	46,71±3,49	63,67±2,35*	48,3±1,28	47,39±2,45
МОС ₅₀	45,37±3,55	52,24±1,99*	45,12±1,71	59,88±3,01*	44,7±1,31	43,78±1,44
МОС ₇₅	41,45±2,84	51,89±2,34*	42,24±1,42	54,35±2,43	41,8±1,68	40,47±1,39
Прирост ОФВ ₁	336,78±5,12	132,45±2,87*	356,77±4,24	112,15±4,78*	354,1±3,2	361,44±4,94

Через 12 месяцев анализ ФВД у больных БА 1-ой и 2-ой группы выявил достоверную положительную динамику всех ее показателей с нормализацией у 27 и 31 пациентов (84,4 и 86,1%) соответственно. Динамика показателей ФВД в 3-й группе статистически значимых изменений не имела (табл. 5).

Анализ результатов анкетирования больных БА с использованием опросника SF-36 через 12 месяцев позволил выявить достоверное положительное влияние курсового лечения и арбидолом и тилороном как на физический, так и психический компоненты КЖ за счет снижения частоты ОРВИ, и как следствие, снижения числа обострения и госпитализаций связанных с БА, по сравнению с больными 3-й группы, который получали только традиционную терапию БА (табл. 6).

Таблица 6

Динамика КЖ больных БА в исследуемых группах

Параметр	1-ая группа, n=32		2-ая группа, n=36		3-ая группа, n=33	
	исходно	на фоне лечения арбидолом	исходно	на фоне лечения тилороном	исходно	через 12 месяцев
PF	70,23±1,58	79,03±1,24*	70,45±1,71	84,57±1,20*	71,3±1,92	68,00±2,34
RP	45,76±1,98	62,13±2,14*	47,36±1,63	70,13±2,45*	49,4±1,55	45,53±2,77
BP	67,04±2,07	71,55±2,02*	67,02±2,56	79,35±2,24*	67,7±2,22	66,47±2,17
GH	53,25±1,74	64,21±1,85*	54,47±2,59	70,32±2,56*	51,5±1,97	50,67±2,08
VT	55,99±1,89	65,11±2,37*	57,36±2,13	70,03±1,84*	58,7±2,04	52,87±1,79
SF	71,41±1,44	76,15±1,35*	71,99±2,02	82,45±1,29*	73,5±1,99	70,47±1,93
RE	55,46±1,85	64,27±1,58*	58,44±2,21	71,80±2,51*	59,5±1,99	57,36±2,15
MH	60,12±2,14	70,01±2,01*	62,65±1,44	76,13±1,64*	59,6±2,15	56,53±2,25

Арбидол является противовирусным препаратом, оказывающим ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В. Препарат имеет особый механизм действия, оказывает специфическое влияние на вирусы, обладает интерферониндуцирующей активностью и стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, чем повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [5].

Тилорон является низкомолекулярным синтетическим индуктором интерферона, стимулирующим образование в организме интерферонов как первого (α , β), так и второго (γ) типов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник – печень – кровь через 4-24 ч. Препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Тилорон эффективно предупреждает заболевания респираторного тракта, вызываемые различными вирусами: респираторно-синцитиальным, парагриппозными 1,2,3 типов, аденовирусами и др [7].

Результаты проведенного исследования показали положительное влияние курсового применения арбидола и тилорона на контроль БА, клинико-инструментальные показатели больных БА. Достоверно снизилась частота ОРВИ в течение года, причем на фоне приема тилорона динамика было более выраженная – снижение частоты ОРВИ в 2,4 раза, тогда как на фоне приема арбидола частота ОРВИ снизилась в 1,6 раз. Более выраженное снижение числа обострений заболевания, требующих визита ВОП, числа вызовов СМП и числа госпитализаций получено на фоне приема тилорона по сравнению с курсовым приемом арбидола: в 2,4; 2,2; 2,5 раза и в 2,1; 2,1; 1,8 раз соответственно. Уменьшилась выраженность дневных и ночных симптомов БА, нормализовались спирометрические показатели как в 1-ой, так и во 2-ой группе, что способствовало достижению контроля заболевания у 37,5% больных на

фоне приема арбидола и у 55,6% больных на фоне приема тилорона. Положительная динамика соматического статуса и улучшение контроля над заболеванием позволили повысить КЖ больных БА в обеих группах как по физическому, так и по психическому компоненту.

Выводы.

1. Использование в качестве средства профилактики ОРВИ как тилорона, так и арбидола у больных неконтролируемой БА среднетяжелого течения приводит к достоверному снижению частоты ОРВИ, и, как следствие, повышению уровня контроля над заболеванием, снижению частоты обострений и госпитализаций в пульмонологические стационары.

2. Терапия тилоронам в сравнении с арбидолом способствует достоверно более выраженной положительной динамике клинико-инструментальных и медико-экономических показателей у больных БА с частыми ОРВИ в анамнезе, что может быть одним из преимуществ при выборе профилактических средств в эпидемию гриппа у пациентов, наблюдающихся у врачей общей практики (семейных врачей).

Литература.

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы = Global strategy for asthma management and prevention: пересмотр, 2011 г. / пер. с англ. / под ред. А.С. Белевский. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
2. Ершов Ф.И. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций / Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 6-8.
3. Лукашев В.О. Анализ эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с частыми острыми респираторными инфекциями / В.О. Лукашев, А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук // Врач – аспирант. – 2011. – № 2.1 (45). – С. 246-250.
4. Лукашев В.О. Тилорон в профилактике острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.О. Лукашев, А.В. Будневский // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14. – С. 61-65.
5. Профилактическая и лечебная эффективность Арбидола / Е.П. Селькова [и др.] // Эпидемиология и вакцинация. – 2005. – №4. – С. 17-24.
6. Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2007.
7. Селькова Е.П. Использование отечественного препарата Амиксин в профилактике ОРВИ / Е.П. Селькова, Г.Г. Онищенко // Тез. докл. 7 Росс. конгр. «Человек и лекарство». – 2000. – С. 221.
8. Хаптаева Г.Э. Респираторная инфекция и бронхиальная астма / Г.Э. Хаптаева, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 75-79.

Abstract.

A.A. Kurbatova, A.V. Budnevskiy

PREVENTION OF RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Voronezh N.N. Burdenko Medical Academy

Presents the results of the analysis of clinical efficacy use Tiloron and Arbidol in asthmatic patients with frequent acute respiratory viral infections.

Key words: Bronchial asthma, acute respiratory viral infections, preventive care

Сведения об авторах: Курбатова Александра Александровна – очный аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко; Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., профессор, декан ФППО ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко