

Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц

Н. А. Малышев, Н. И. Львов, О. В. Мальцев

Аденовирусная инфекция составляет значительную долю в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у лиц молодого возраста во вновь формирующихся организованных коллективах [1–4]. Особенности течения острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии являются частое развитие бактериальных тонзиллитов, затяжного и рецидивирующего течения, а также ассоциированных с аденовирусами пневмоний, которые могут носить фатальный характер [5, 6]. Поэтому поиск эффективных средств терапии и профилактики аденовирусной инфекции является одной из задач медицины.

В настоящее время для терапии острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии, в том числе аденовирусной инфекции, применяют лекарственные препараты с прямым и опосредованным механизмами противовирусного действия [7–10]. Нами было показано, что противовирусные препараты с прямым механизмом действия (рибавирин и умифеновир) достоверно уменьшают длительность основных синдромов периода разгара аденовирусного заболевания — общей инфекционной интоксикации, лихорадки, респираторных синдромов, а также тонзиллита и конъюнктивита [11]. Однако существенного влияния на частоту развития вирус-ассоциированных пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения противовирусные препараты с прямым механизмом действия не показали [12]. Вероятно, это связано с преимущественным действием этиотропных препаратов на стадию репликации аденовирусов, которая сопровождается клиническими проявлениями периода разгара. Затяжное и рецидивирующее течение аденовирусной инфекции, а также «поздние» пневмонии обусловлены развитием интегративной фазы и длительной персистенцией аденовирусов в органах и тканях, главным образом в лимфоидной ткани. Следует ожидать, что комбинированное применение противовирусных препаратов с прямым и непрямым (главным образом интерферониндуцирующим) действием (интерфероны и индукторы интерферонов) позволит существенно снизить частоту развития осложнений ОРВИ, в том числе аденовирусной этиологии [13]. В этой связи интересным представляется анализ влияния иммуномодулирующих препаратов на частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения.

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность противовирусных препаратов с непрямым (иммуномодулирующим) действием в терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

Проанализированы истории болезней 292 пациентов с аденовирусными заболеваниями средней степени тяжести, находившихся на стационарном лечении. Диагноз «аденовирусная инфекция» верифицирован вирусологическими (вирусовыделение и/или ПЦР) и серологическими (РСК и ИФА IgM и/или IgG) лабораторными методами [14–16]. В анализ были включены истории болезней пациентов, которые поступили в стационар в первые 48 часов от начала периода разгара заболевания с неосложненным к моменту поступления течением и назначения препарата (индуктора интерферонов или интерферона). Также в анализ были включены истории болезней пациентов с лабораторно верифицированной аденовирусной инфекцией, которые в этот же период получали только патогенетическую терапию (группа контроля). В результате было сформировано пять групп сравнения: 1-я группа (контроль, 96 пациентов) получала для лечения только базисную терапию (режим, диета, поливитамины и патогенетические средства); 2-я группа (47 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала человеческий лейкоцитарный интерферон 250 000 МЕ ингаляционно в аэрозоле средней степени дисперсии 1 раз в сутки в течение 3 дней; 3-я группа (58 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «ранних» интерферонов меглюмина акридоната в таблетках 150 мг внутрь по 4 таблетки на 1-й и 2-й дни, затем по 2 таблетки на 4-е, 6-е, 8-е сутки. Курс 1,5–3 г (10–20 таблеток); 4-я группа (44 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «ранних» интерферонов тилорон 125 мг в таблетках внутрь по 1 таблетке в сутки в течение 1-го и 2-го дня лечения, затем по 1 таблетке через 48 часов — на 4-й и 6-й день назначения; 5-я группа (47 больных) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «поздних» интерферонов (Кагоцел) 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые два дня лечения, по 1 таблетке 3 раза в сутки — на 3-й и 4-й день лечения (курс 4 дня).

Критериями клинической и лечебно-профилактической эффективности терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии были: средняя длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки; средний день, на который зарегистрирована максимальная температура лихорадочной реакции; средняя длительность респираторных синдромов и кашля, нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит), а также уменьшение частоты развития затяжного, рецидивирующего и осложненного пневмонией течения заболевания.

Результаты и обсуждение

По срокам начала терапии, полу, возрасту, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала противовирусной терапии сравниваемые группы оказались сопоставимы. Поскольку количество наблюдаемых случаев аденовирусных заболеваний в каждой группе сравнения было репрезентативным (более 30), в дальнейшем с целью выявления различий был применен математико-статистический анализ и использование методов параметрической и непараметрической статистики.

Средние значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и фебрильной лихорадки, общей длительности лихорадочной реакции, дня развития максимальной температуры тела на фоне терапии, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит) представлены в таблице.

Критерий	Противовирусный препарат (n — количество наблюдений)				
	Базисные (n = 96)	Интерферон (n = 47)	Меглюмина акридонацетат (n = 58)	Тилорон (n = 44)	Кагоцел (n = 47)
Длительность интоксикации, в днях	5,6 ± 1,21	4,3 ± 2,51	4,5 ± 2,11	5,1 ± 1,66	4,2 ± 1,79
Максимальная температура тела, в днях	2,8 ± 1,84	2,2 ± 1,13	2,2 ± 1,49	2,1 ± 1,37	1,8 ± 1,03
Длительность фебрильной лихорадки, в днях	3,4 ± 1,98	1,6 ± 0,88*	3,0 ± 1,22	2,6 ± 1,59	2,4 ± 1,42
Общая длительность лихорадки, в днях	5,8 ± 2,22	3,4 ± 1,77	4,9 ± 2,66	4,8 ± 2,91	3,9 ± 1,75
Ринит, в днях	7,5 ± 2,48	9,3 ± 2,24	7,5 ± 2,95	7,3 ± 2,28	4,1 ± 2,27*
Фарингит, в днях	5,8 ± 1,91	4,5 ± 2,17	5,1 ± 1,17	4,7 ± 2,53	3,4 ± 2,80
Ларингит, в днях	5,6 ± 1,21	5,1 ± 2,25	5,0 ± 2,54	5,4 ± 2,70	3,5 ± 1,57
Трахеит, в днях	5,1 ± 1,21	3,4 ± 1,43	3,4 ± 2,29	4,0 ± 2,28	3,0 ± 0,61
Бронхит, в днях	9,0 ± 3,48	8,7 ± 2,82	8,7 ± 4,87	7,5 ± 3,62	4,3 ± 3,86
Кашель, в днях	8,2 ± 3,42	8,6 ± 2,64	8,0 ± 6,16	8,2 ± 3,53	3,5 ± 1,32*
Конъюнктивит, в днях	8,2 ± 3,03	9,0 ± 2,96	7,0 ± 2,94	8,6 ± 2,91	4,7 ± 2,81
Тонзиллит, в днях	6,0 ± 2,64	5,6 ± 2,41	5,5 ± 2,44	9,6 ± 2,13	3,5 ± 1,82

Примечание. * Достоверно (p < 0,05) меньше по сравнению с базисной терапией.

Как видно из таблицы, индукторы «ранних» интерферонов (меглюмина акридонацетат и тилорон) достоверно не влияли на длительность общих инфекционных синдромов (интоксикацию, длительность фебрильной лихорадки и общую длительность лихорадочной реакции), а также респираторных синдромов (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), кашля и нереспираторных синдромов (острого конъюнктивита и острого тонзиллита). Динамика отдельных симптомов, продемонстрировавших достоверное (p < 0,05) отличие от базисной терапии, представлена на рис. 1. Применение препарата интерферона продемонстрировало достоверное различие с базисной терапией только по критерию длительности фебрильной лихорадки (1,6 ± 0,88 дня против 3,4 ± 1,98 дня, p < 0,05), при этом разницы между временем развития максимальной температуры и общей длительности лихорадки между группами не наблюдалось.

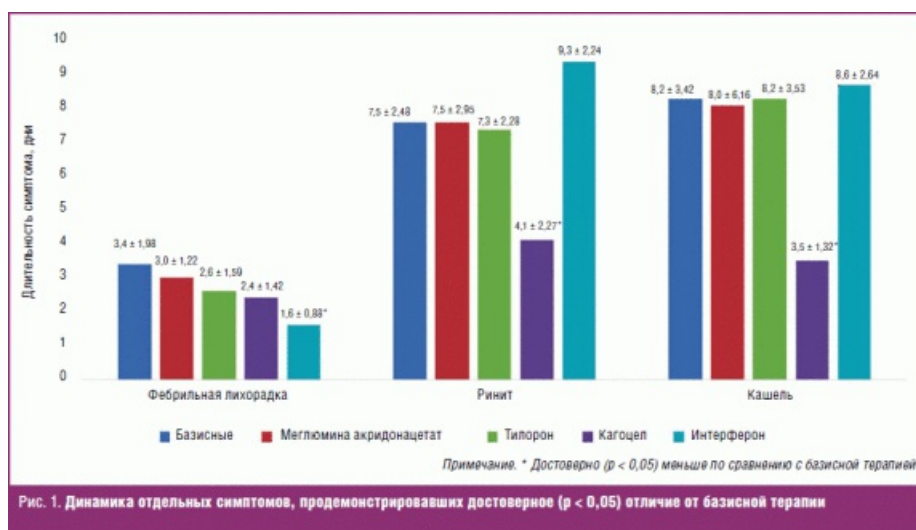


Рис. 1. Динамика отдельных симптомов, продемонстрировавших достоверное (p < 0,05) отличие от базисной терапии

Применение индуктора «поздних» интерферонов Кагоцела достоверно уменьшило по сравнению с базисной терапией длительность ринита (4,1 ± 2,27 дня против 7,5 ± 2,48 дня, p < 0,05) и кашля (3,5 ± 1,32 дня против 8,2 ± 3,42 дня, p < 0,05).

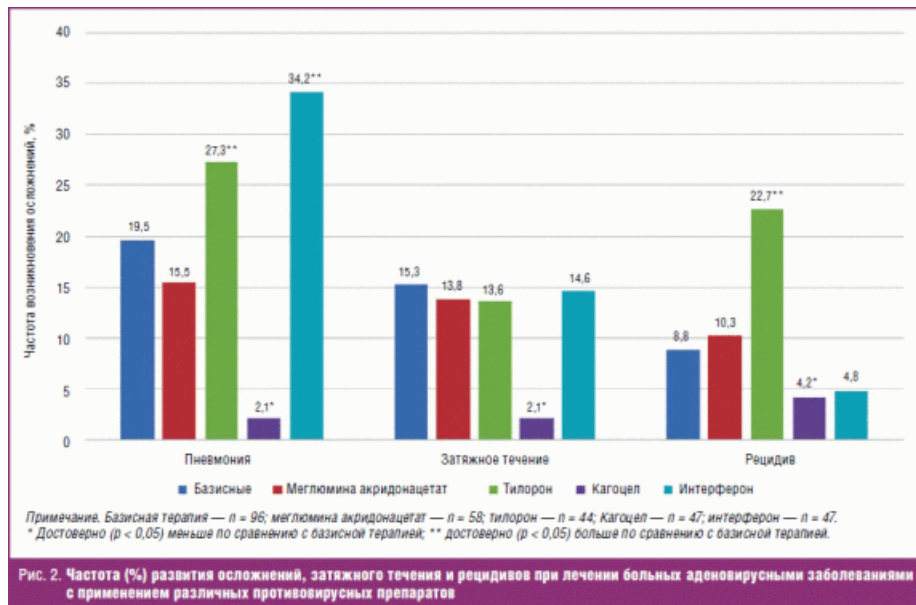
Известно, что острые респираторные вирусные инфекции, в том числе аденовирусные заболевания, с неосложненными гнойными тонзиллитами, синуситами и пневмонией, обладают свойством спонтанного выздоровления.

В связи с этим, а также выявленными ранее клиническими особенностями течения манифестных форм аденовирусной инфекции, наиболее существенными показателями клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении больных ОРВИ аденовирусной этиологии являются уменьшение частоты развития

осложнений, затяжного и рецидивирующего течения заболевания.

Для оценки лечебно-профилактической эффективности применения препаратов интерферона и индукторов интерферона по сравнению с базисной терапией по предложенным критериям рассчитали и статистически сравнили по χ^2 -критерию Пирсона частоту развития осложнений (пневмония), а также затяжного и рецидивирующего течения.

Частота развития (%) пневмоний у больных аденовирусными заболеваниями, а также затяжного и рецидивирующего течения аденовирусной инфекции при лечении с применением индукторов интерферонов и интерферона представлена на рис. 2.



Сравнительный статистический анализ частоты развития осложненного, затяжного и рецидивирующего течения показал, что применение меглюмина акридонцетата внутрь, тилорона внутрь и интерферона ингаляционно достоверно не уменьшало частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения. Более того, по сравнению с базисной терапией применение тилорона достоверно увеличивало частоту пневмоний и рецидивирующего течения, а интерферонов — только пневмоний. В первом случае это может быть связано с тем, что тилорон стимулирует существенную продукцию раннего альфа-интерферона, во втором случае — с тем, что интерферон вводился ингаляционно и при глубоком форсированном дыхании пациентов. Последнее, вероятно, приводило к нисходящему распространению аденовирусов в нижние отделы дыхательных путей и легкие.

Применение «позднего» индуктора интерферонов Кагоцела в лечении больных аденовирусными заболеваниями достоверно уменьшало, по сравнению со стандартной терапией ОРВИ, частоту развития пневмоний в 9,28 раза (2,1% против 19,5%, p < 0,05), а также в 7,28 раза затяжного (2,1% против 15,3%, p < 0,05) и в 2,1 раза рецидивирующего (4,2% против 8,8%, p < 0,05) течения. Также, как было выше отмечено, достоверное снижение по сравнению с базовой терапией длительности ринита (на 3,4 дня, p < 0,05) и кашля (на 4,7 дня, p < 0,05). Такое положительное влияние Кагоцела на эти показатели может быть связано со стимуляцией производными полифенола продукции интерферонов (вероятно, главным образом, гамма), что привело у большей части пациентов к ускоренной элиминации пораженных вирусом эпителиальных и лимфоидных клеток [12]. Анализ проведенной терапии показал отсутствие нежелательных реакций. Стоит отметить, что длительность терапии индуктором «поздних» интерферонов составляет 4 дня, в отличие от применения тилорона 6 дней и меглюмина акридонцетата — 8 дней.

С учетом данных ранее проведенных исследований препаратами выбора для купирования клинических синдромов в период разгара аденовирусных заболеваний средней и тяжелой степени в составе комплексной терапии остаются противовирусные препараты прямого действия (рибавирин и умифеновир) [11, 12]. С целью профилактики развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения аденовирусного заболевания препаратом выбора, как показали результаты проведенной работы, являются производные полифенола, в частности препарат Кагоцел.

При этом следует ожидать, что применение комбинированной противовирусной терапии с одновременным использованием препаратов прямого (рибавирин или умифеновир) и непрямого (Кагоцел) действия окажет синергидный лечебный и лечебно-профилактический эффект [13]. Например, при комбинированной терапии вируса гриппа А (H1N1)pdm09 было показано, что сочетанное применение препаратов с прямым противовирусным действием (осельтамивир и умифеновир) и индуктора интерферонов Кагоцела, стимулирующего систему врожденного иммунитета больного, более эффективно, чем монотерапия препаратом прямого противовирусного действия, что выражалось в более быстром купировании симптомов заболевания и уменьшении частоты

возникновения осложнений [17]. При этом включение в схемы комплексной терапии ОРВИ и гриппа противовирусного препарата с опосредованным механизмом действия (в т. ч. индуктора поздних интерферонов) не ограничено вирусной этиологией, что важно в связи с современной эпидемической ситуацией при одновременной циркуляции разных типов и штаммов вирусов, в том числе и вирусов гриппа, а также выявления микст-инфекций у одного пациента — гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Проведенные многочисленные исследования препарата Кагоцел подтвердили его эффективность независимо от этиологии выявленного респираторного возбудителя [18].

Выводы

Как показали проведенные исследования, использование индукторов «ранних» интерферонов (меглюмина акридонацетата и тилорона) достоверно не влияло на длительность общих инфекционных, респираторных и нереспираторных синдромов при терапии аденовирусной инфекции. Применение препарата интерферона продемонстрировало достоверное различие с базисной терапией только по критерию длительности фебрильной лихорадки. Применение индуктора «поздних» интерферонов Кагоцела в лечении больных аденовирусными заболеваниями достоверно уменьшало по сравнению с базовой терапией длительность ринита (на 3,4 дня, $p < 0,05$) и кашля (на 4,7 дня, $p < 0,05$), а также, в отличие от «ранних» индукторов, достоверно снижало частоту развития пневмоний в 9,28 раза (2,1% против 19,5%, $p < 0,05$), в 7,28 раза затяжного (2,1% против 15,3%, $p < 0,05$) и в 2,1 раза рецидивирующего (4,2% против 8,8%, $p < 0,05$) течения. При этом препарат хорошо сочетался с проводимой симптоматической терапией и продемонстрировал высокий профиль безопасности. Полученные результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность Кагоцела при терапии ОРВИ и полностью согласуются с опубликованными исследованиями других авторов [19].

Литература

1. Львов Н. И., Жданов К. В., Лобзин Ю. В. и др. Клинико-эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2013. № 8. С. 19–25.
2. Львов Н. И., Писарева М. М., Мальцев О. В. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 3. С. 62–70.
3. Lvov N., Peredelsky E., Grishin I. et al. Frequency of isolation of adenovirus in young people from organized groups and the clinical significance of relevant serotypes/3 rd Pan European Congress of Military Medicine: scientific abstracts. Belgrade, 2014. P. 139.
4. Zhdanov K. V., Lvov N. I., Maltsev O. V. et al. Main Aetiological Features of Acute Respiratory Viral Diseases in Young People of Draft Age and Conscripts During the 2013–2014 Epidemic Season // International Review of the Armed Forces Medical Services. 2016. V. 89/2. P. 58–63.
5. Иванов В. В., Харитонов М. А., Грозовский Ю. Р. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. № 1. С. 146–152.
6. Львов Н. И., Соминина А. А., Жданов К. В., Лобзин Ю. В. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 5–11.
7. Булгакова В. А., Поромов А. А., Грекова А. И. и др. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска // Тер. архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 62–71.
8. Жданов К. В., Захаренко С. М., Лихопоев В. П., Львов Н. И. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний: методическое пособие. СПб: ВМедА, 2012. 21 с.
9. Жданов К. В., Захаренко С. М., Львов Н. И. и др. Грипп и острые респираторные заболевания: диагностика и выбор этиотропной терапии // Воен.-мед. журн. 2016, № 2. С. 48.
10. Лютов В. В., Блинда И. В., Грибова Л. Н. и др. Алгоритмы действий военного врача при поступлении больных гриппом, ОРЗ, пневмонией, генерализованной формой менингококковой инфекции: методические указания. СПб, 2016. 32 с.
11. Львов Н. И., Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Малеев В. В. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11, № 4. С. 65–71.
12. Львов Н. И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение. Дис. ... д.м.н.: 14.01.09. СПб, 2016. 313 с.
13. Лобзин Ю. В., Львов Н. И. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы (Обзор литературы) // Воен.-мед. журн. 2001. № 11. С. 41–50.
14. Агеева М. Р., Яцышина С. Б., Львов Н. И. Преимущество ПЦР-исследования при диагностике респираторной аденовирусной инфекции // Лабораторная служба. 2016. № 5 (3). С. 35–36.
15. Амосова И. В., Тимошicheва Т. А., Сверлова М. В. и др. Использование микрокультурального иммуноферментного анализа и модифицированного метода иммунофлюоресценции для диагностики аденовирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 4. С. 230–235.
16. Янина М. А., Комиссаров А. Б., Львов Н. И., Осидак Л. В. Определение генотипов аденовируса в образцах, полученных от больных ОРВИ // Молекулярная диагностика. 2014. Т. 1. С. 336–337.

17. *Popov A. F., Shchelkanov M. Yu., Dmitrenko K. A., Simakova A. I.* Combined therapy of influenza with antiviral drugs with a different mechanism of action in comparison with monotherapy // J. Pharm. Sci. & Res. 2018, V. 10 (2), 357–360.
18. *Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Малышев Н. А., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Еганян Г. А., Корсантия Б. М., Гроппа Л. Г.* Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования) // Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61; 11–12: 39–47.
19. *Сологуб Т. В., Цветков В. В.* Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. 2017; 8: 113–119.

Н. А. Малышев*¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Львов**, доктор медицинских наук, доцент

О. В. Мальцев**, кандидат медицинских наук

* **ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ**, Москва

** **ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ**, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: manikolai@yandex.ru

Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц/ Н. А. Малышев, Н. И. Львов, О. В. Мальцев

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 89-94

Теги: острые респираторные инфекции, пневмония, затяжное и рецидивирующее течение
