

УДК 616.248:616-022.6]-053.2-079-084.

Д. О. ЛАГОДА

/Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна/

## Новий погляд на профілактику вірусних інфекцій у пацієнтів з бронхіальною астмою

### Резюме

Одним із основних завдань в лікуванні бронхіальної астми на сьогодні є контроль захворювання. Світові дослідження свідчать, що вірусні інфекції дихальних шляхів є найчастішою причиною збільшення задишки та загострень астми у дітей та дорослих. Метою нашого дослідження було довести доцільність використання римантадину гідрохлориду у пацієнтів з БА задля профілактики вірусних інфекцій. Пацієнти основної групи отримували комплексну терапію, що включала римантадину гідрохлорид у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 15 днів. Більшість пацієнтів (86,6 %, n=52) відзначали погіршення самопочуття при захворюванні на грип та грипоподібні стани. Також у 81,6 % (n=49) випадків пацієнти скаржилися на тривале погіршення функції зовнішнього дихання після перенесеного захворювання, крім цього, 48,3 % (n=29) пацієнтів потребували допомоги лікаря для вирішення питання щодо зміни терапії на нижчу сходинку. Наше дослідження тривало впродовж епідемії грипу 2017–2018 рр., ми зробили висновки щодо захворюваності саме на таку вірусну інфекцію, як грип. Було встановлено, що із 30 пацієнтів основної групи тільки 4 особи захворіли на грип та захворювання у них не мало тяжкого характеру. У пацієнтів групи порівняння були більш негативні результати: з 30 пацієнтів 11 захворіли, з них 7 пацієнтів звернулися за допомогою до швидкої допомоги або були госпіталізовані.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, вірусна інфекція, профілактика, контроль захворювання, римантадину гідрохлорид

Проблема контролю та лікування бронхіальної астми на сьогодні є однією з найважливіших у медицині. Хоча ця патологія відома ще з часів античності, й до сьогодні немає єдиної думки щодо впливу на перебіг захворювання та його контроль. Про актуальність цієї проблеми свідчить також статистика, зокрема відомо, що 5–7 % загального населення на планеті хворіють на БА [1].

Одним із основних понять у лікуванні БА на сьогодні є контроль захворювання. Його оптимізація включає чотири компоненти, такі як регулярний моніторинг симптомів та функції зовнішнього дихання, навчання пацієнта задля оптимізації комлаенсу між лікарем та пацієнтом, фармакологічна терапія та контроль факторів навколишнього середовища й супутньої патології. Останній пункт розглянемо більш детально [2, 3].

Загальновідомо, що вірусні інфекції, а саме грип та грипоподібні стани, є факторами, що обтяжують перебіг БА. Світові дослідження говорять про те, що вірусні інфекції дихальних шляхів є найчастішою причиною збільшення задишки та загострень астми у дітей та дорослих [4–7]. Відомо, що у маленьких дітей грипоподібні стани можуть викликати симптоми бронхіоліту, крупу та загострювати бронхообструкцію. Також встановлено, що часті вірусні захворювання у дитячому віці можуть викликати в подальшому розвиток БА у дорослому віці [8–12]. Такі вірусні інфекції як коронавіруси, грип, парагрип тощо викликають загострення перебігу БА у дітей старшого віку та у дорослих [13, 14].

Як же ці патології ускладнюють одна одну? При більш детальному розборі патогенезу стає зрозумілим, що респіраторні віруси вражають епітелій дихальних шляхів і взаємодіють з факторами хазіяна, з запальними факторами організму людини, що, у свою

чергу, впливає на збільшення запальної відповіді, яка може проковувати бронхообструкцію [8, 14–16].

У людей, які мають скомпрометовану імунну відповідь, вірусна інфекція через опосередковані реакції на інші мікробні чинники, інфекції, алергени, стрес, забруднене повітря може впливати на загострення перебігу та втрату контролю над БА. Хоча пацієнти, які хворіють на БА, не є більш уразливими для вірусної інфекції, ніж здорові люди, вони більш тяжко та довго хворіють на грип та грипоподібні стани, тому питання лікування й профілактики цих захворювань у даної когорти на сьогодні є актуальним.

Респіраторні віруси, такі як грип і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), викликають цитопатичне пошкодження епітелію дихальних шляхів, сприяють виробітку запальних цитокінів та хемокинів, а також збільшують вплив алергенів, мікробів і подразників на антигенпрезентуючі клітини. Вірусні інфекції також можуть викликати вивільнення епітеліальних медіаторів, таких як лімфоцитин тимуса (TSLP), інтерлейкінів IL-25 і IL-33. Виробництво IL-25, IL-33 і TSLP в епітеліальних клітинах може збільшувати еозинофілію і стимулювати відповіді Т-хелперних клітин типу 2 (Th2), що, у свою чергу, збільшує вивільнення IL-4, IL-5 і IL-13, алергічних цитокінів, які, як відомо, сприяють розвитку та загостренню БА [17–20].

На сьогодні у світі існує не так багато протівірусних засобів з об'єктивною доказовою базою. Одним із препаратів, ефективність якого доведена за результатами багатьох досліджень, є римантадину гідрохлорид. Цей препарат є похідним амантадину, має виражену протівірусну активність, ефективний відносно різних вірусів грипу типу А, а також має антиоксидантну дію при грипі, спричиненому вірусом типу В. Римантадин інгібує реплікацію вірусу на

ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки. *In vitro* римантадин інгібує реплікацію всіх трьох виявлених у людини антигенних підтипів (H1N1, H2N2, H3N3) вірусу грипу. Цей препарат не впливає на імуногенні властивості інактивованої вакцини грипу А.

У своєму дослідженні Малий В. П., Волобуєва О. В. вказали на те, що при порівнянні етіологічних факторів розвитку грипу та грипозподібних станів було встановлено, що 84 % випадків розвитку цих захворювань зумовлені грипом типу А [21].

З огляду на вищезгадане, метою нашого дослідження було довести доцільність використання римантадину гідрохлориду у пацієнтів з БА для профілактики вірусних інфекцій.

## Матеріали та методи дослідження

Згідно з дизайном дослідження нами було обстежено 60 пацієнтів з БА, середній вік яких склав  $36,5 \pm 0,8$  років, в тому числі 37 жінок та 23 чоловіки. Пацієнти були поділені на дві групи (по 30 пацієнтів у кожній), зіставні за віком та тяжкістю перебігу хвороби. Всі обстежені отримували лікування на базі кафедри сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету. Діагноз встановлювали згідно з міжнародними погоджувальними документами. Критеріями включення були згода пацієнта взяти участь у дослідженні, вік 18–44 роки, наявність бронхіальної астми. Критеріями виключення були відмова від участі у дослідженні, підвищена чутливість до римантадину, похідних групи адамантану або допоміжних речовин препарату, гострі та хронічні захворювання печінки та нирок, тиреотоксикоз. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався методом простої рандомізації з елементами стратифікації.

Пацієнтам було проведено комплексне обстеження, що включало збір анамнезу, рутинне фізикальне обстеження, АСТ-тест. З метою оцінки функції зовнішнього дихання у дослідженні враховували найпоширеніші показники. Спірографічне дослідження проводили на спірографі Alpha (Німеччина). Дослідження проводили вранці натще; перед дослідженням пацієнту рекомендували перебувати у спокійному стані протягом 30 хв, а також припинити прийом бронхолітиків не пізніше, ніж за 12 годин до початку дослідження.

Усі пацієнти обох груп (основної та порівняння) отримували лікування згідно з міжнародними та українськими протоколами лікування бронхіальної астми. Пацієнти основної групи отримували комплексну терапію, що включала римантадину гідрохлорид у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 15 днів, пацієнти групи контролю – тільки лікування згідно з протоколом. Оцінку клінічної ефективності лікування проводили за єдиною схемою, яка включала 4 візити: 1 – до початку лікування, 2 – через 15 днів прийому препарату, 3 – через 1 місяць від початку лікування, 4 – через 6 місяців від початку дослідження.

## Результати та їх обговорення

В основній групі було 9 пацієнтів з легким перебігом БА, 14 пацієнтів з перебігом середньої тяжкості та 7 пацієнтів з тяжким перебігом; у групі порівняння було 8 пацієнтів з легким перебігом БА, 16 – з перебігом середньої тяжкості та 6 пацієнтів з тяжким перебігом.

Більшість пацієнтів, а саме 86,6 % (n=52), скаржилися на погіршан-

ня самопочуття при захворюванні на грип та грипозподібні стани. Також наші пацієнти у 81,6 % (n=49) випадків скаржилися на тривале погіршення функції зовнішнього дихання після перенесеного захворювання, крім цього, 48,3 % (n=29) хворих була необхідна допомога лікаря для вирішення питання щодо зміни терапії на більш низьку сходинку.

Пацієнти скаржилися збільшення симптомів задухи та бронхообструкції при вірусних захворюваннях верхніх дихальних шляхів. Було відмічено, що в цей період вони збільшують використання  $\beta_2$ -адреноблокаторів короткої дії (БАКД) у 5–7 разів, з наступним зниженням дози БАКД впродовж 2–5 місяців. Цей результат є не припустимим для пацієнтів з БА. Про це свідчать результати останніх досліджень, у яких було проведено аналіз смертей, зареєстрованих у Великобританії з приводу БА.

Було виявлено, що 39 % пацієнтів, які застосовували препарати для зниження проявів симптомів на момент смерті, отримували 12 інгаляторів  $\beta_2$ -агоністів короткої дії впродовж року, з них 4 % пацієнтів отримували більше 50 інгаляторів БАКД на рік [8].

У міжнародних рекомендаційних документах, а саме GINA, засвідчено, що часте використання БАКД є фактором ризику загострення астми. Надмірне використання БАКД є фактором ризику летального результату, пов'язаного з астмою.

Згідно з дизайном нашого дослідження, на першому візиті всі пацієнти проходили АСТ-тест, що визначав контроль астми. Ми встановили, що більшість пацієнтів має недостатній контроль БА (рис. 1).

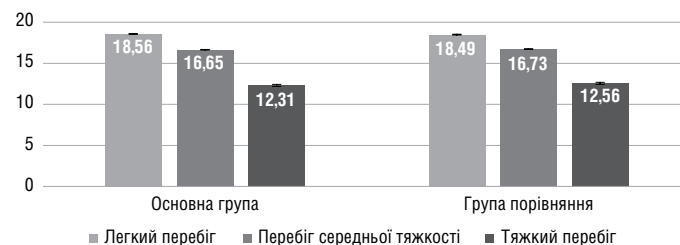


Рис. 1. Результати АСТ-тесту пацієнтів на першому візиті

Дані, наведені на рисунку 1, свідчать, що пацієнти з тяжким перебігом мають нижчий контроль над захворюванням. Також, поряд з цим, було встановлено, що 87 % пацієнтів основної групи та 88 % пацієнтів групи порівняння відзначають значне погіршення самопочуття у разі захворювання на грип.

При оцінці показників спірограми було виявлено, як і очікувалося, зниження показників життєвої ємності легень (VC), форсованої життєвої ємності легень (FVC), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV1), пікової об'ємної швидкості видиху (PEF). При комплексній оцінці ступеня тяжкості перебігу БА ми враховували показники FEV1 та PEF. У пацієнтів групи порівняння досліджували ті ж показники, що й у основної групи, й спостерігали подібну тенденцію (табл. 1).

Після проведеного лікування римантадину гідрохлоридом пацієнтам проведено повторне обстеження, що включало ті ж дослідження, що й при першому візиті.

Через 15 днів, 1 місяць та 6 місяців була проведена повторна оцінка контролю астми за допомогою АСТ-тесту, результати наведено на рисунках 2 і 3.

Як видно з наведеного рисунка, пацієнти основної групи, а саме пацієнти з легким перебігом та перебігом середньої тяжкості, які отримували римантадину гідрохлорид у профілактичній дозі впродовж 15

Таблиця 1. Основні спірографічні показники у обстежених пацієнтів

Показник	Основна група			Група порівняння		
	легкий перебіг	середній перебіг	тяжкий перебіг	легкий перебіг	середній перебіг	тяжкий перебіг
VC, %	90,41±1,87	76,39±1,97	57,97±1,27	91,26±1,75	77,31±1,35	59,26±1,62
FVC, %	75,15±1,14	66,13±1,86	45,57±1,45	75,41±1,49	67,51±1,74	46,43±1,78
FEV <sub>1</sub> , %	88,51±1,99	67,89±1,21	43,47±1,79	89,12±1,37	69,43±1,66	43,99±1,62
PEF, %	89,81±1,18	68,42±1,17	45,96±1,86	88,68±1,57	69,19±1,93	46,15±1,20

Примітка. \* p<0,05.

днів, мали статистично значущу позитивну динаміку протягом спостереження (p<0,05). У пацієнтів з тяжким перебігом БА також були позитивні зрушення, проте вони не мали статистично достовірного характеру.

З даних, наведених на рисунку 3, видно, що пацієнти групи порівняння, які отримували лише базове лікування, не мали змін у контролі астми, та в певні періоди спостереження у них була тенденція до зниження кількості балів при походженні АСТ-тесту.

При оцінці ефективності застосування римантадину гідрохлориду необхідно враховувати зміни показників функції зовнішнього дихання, що на даний момент є одним із основних рутинних досліджень у пацієнтів пульмонологічного профілю. Ми проводили оцінку одних із найпоширеніших та найінформативніших показників, а саме змін FEV<sub>1</sub> та PEF (рис. 4, 5). З даних, наведених на рисунку, видно, що пацієнти основної групи при спостереженні мали позитивну динаміку, порівняно з групою порівняння (p<0,05). Аналогічні дані ми отримали за показником PEF (рис. 5).

Оскільки наше дослідження тривало продовж епідемії грипу 2017–2018 рр., ми зробили висновки щодо захворюваності саме на цю вірусну інфекцію. Ми встановили, що із 30 пацієнтів основної групи тільки 4 особи захворіли на грип та захворювання у них не мало тяжкого характеру. У пацієнтів групи порівняння були гірші результати: з 30 пацієнтів 11 захворіли, з них 7 пацієнтів звернулися за допомогою до швидкої допомоги або були госпіталізовані.

Слід зазначити, що при застосуванні римантадину гідрохлориду у пацієнтів не спостерігалось побічних реакцій, препарат добре переносився. Також не виявлено змін морфологічних показників периферійної крові та сечі, основних біохімічних констант.

Загалом проведене клінічне дослідження показало, що включення до комплексного лікування пацієнтів з бронхіальною астмою римантадину гідрохлориду сприяє підвищенню контролю астми, спірографічних показників, зниженню захворюваності та небажаних наслідків при грипоподібних захворюваннях та грипі.

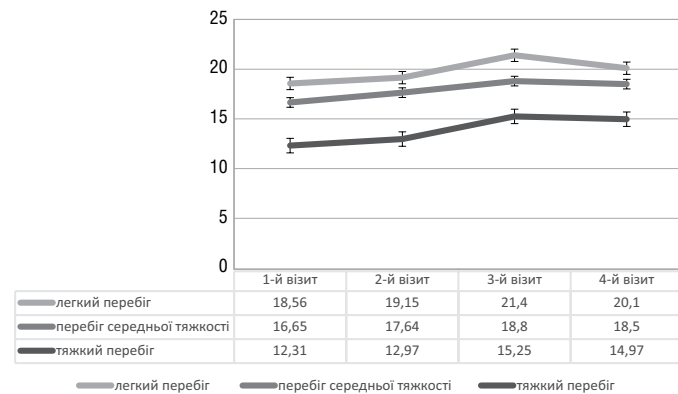


Рис. 2. Зміни результатів АСТ-тесту катamnестичного спостереження у пацієнтів основної групи

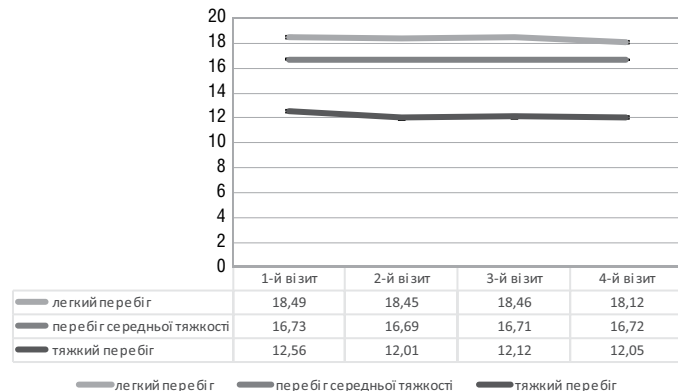


Рис. 3. Зміни результатів АСТ-тесту катamnестичного спостереження у пацієнтів групи порівняння

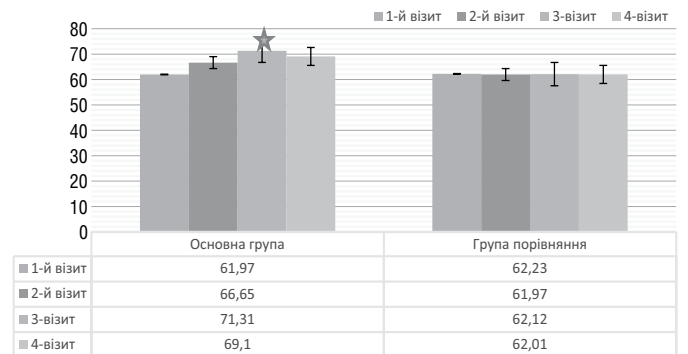


Рис. 4. Зміни показника FEV<sub>1</sub> за період катamnестичного спостереження у хворих на бронхіальну астму

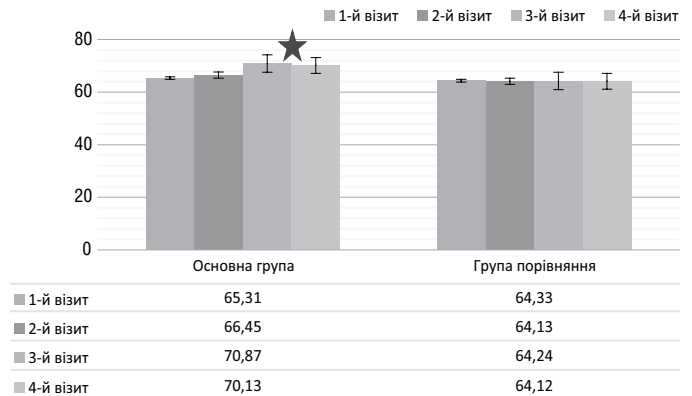


Рис. 5. Зміни показника PEF за період катamnестичного спостереження у хворих на бронхіальну астму

## Висновки

Позитивний клінічний та фармакологічний вплив римантадину гідрохлориду дозволяє рекомендувати цей препарат як профілактичний засіб для боротьби з грипом та грипозоподібними станами у пацієнтів з бронхіальною астмою. Застосування римантадину гідрохлориду по 100 мг 2 рази на добу впродовж 15 днів приводить до зниження захворюваності на грип та грипозоподібні стани, підвищення астма-контролю за показниками функції зовнішнього дихання ( $p < 0,05$ ). Завдяки достатній ефективності та відсутності побічних проявів препарат може бути рекомендований для широкого використання в практиці лікарів загальної практики та сімейної медицини.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Мостовой Ю. М. Бронхиальная астма: повторение пройденного. Газета «Новости медицины и фармации» 18 (431) 2012. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34246>
2. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) (Accessed on May 31, 2016).
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (Accessed on January 30, 2015).
4. Carroll K. N. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations / K. N. Carroll, T. V. Hartert // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* – 2008. – No. 28 (3). – P. 539–561.
5. Tan W. C. Viruses in asthma exacerbations / W. C. Tan // *Curr. Opin. Pulm Med.* – 2005. – No. 11. – P. 21–26.
6. MacDowell A. L. Infectious triggers of asthma / A. L. MacDowell, L. B. Bacharier // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* – 2005. – No. 25 (1). – P. 45–66.

## Резюме

### Новый взгляд на профилактику вирусных инфекций у пациентов с бронхиальной астмой

Д. А. Лагода

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Одной из основных задач в лечении бронхиальной астмы сегодня является контроль заболевания. Мировые исследования показывают, что вирусные инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной увеличения одышки и обострений астмы у детей и взрослых. Целью нашего исследования было доказать целесообразность использования римантадина гидрохлорида у пациентов с БА для профилактики вирусных инфекций. Пациенты основной группы получали комплексную терапию, включающую римантадина гидрохлорид в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней. Большинство пациентов (86,6%,  $n=52$ ) отмечали ухудшение самочувствия при заболевании гриппом и грипозоподобных состояниях. Также в 81,6% ( $n=49$ ) случаев пациенты жаловались на длительное ухудшение функции внешнего дыхания после перенесенного заболевания, кроме того, 48,3% ( $n=29$ ) пациентов нуждались в помощи врача для решения вопроса об изменении терапии на более низкую степень. Наше исследование проводилось в период эпидемии гриппа 2017–2018 гг., мы сделали выводы о заболеваемости именно на такую вирусную инфекцию, как грипп. Было установлено, что из 30 пациентов основной группы только 4 человека заболели гриппом и заболеванием у них не имело тяжелого характера. У пациентов группы сравнения были более негативные результаты: из 30 пациентов 11 заболели, из них 7 пациентов обратились за помощью к скорой помощи или были госпитализированы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вирусная инфекция, профилактика, контроль заболевания, римантадина гидрохлорид

7. Le Souëf P. N. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments / P. N. Le Souëf // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2009. – No. 9 (2). – P. 123–127.
8. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children / D. J. Jackson, R. E. Gangnon, M. D. Evans [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2008. – No. 178 (7). – P. 667–672.
9. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 / N. Sigurs, R. Bjarnason, F. Sigurbergsson, B. Kjellman // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – No. 161 (5). – P. 1501–1507.
10. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 / N. Sigurs, P. M. Gustafsson, R. Bjarnason [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2005. – No. 171 (2). – P. 137–141.
11. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years / R. T. Stein, D. Sherrill, W. J. Morgan [et al.] // *Lancet.* – 1999. – No. 354 (9178). – P. 541–545.
12. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma / M. M. Kusel, N. H. de Klerk, T. Kebadze [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2007. – No. 119 (5). – P. 1105–1110.
13. Holt P. G. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment / P. G. Holt, P. D. Sly // *Nat. Med.* – 2012. – No. 18 (5). – P. 726–735.
14. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons / J. P. Olenec, W. K. Kim, W. M. Lee [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2010. – No. 125 (5). – P. 1001–1106.
15. Gern J. E. Viral respiratory infection and the link to asthma / J. E. Gern // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – No. 27. – S. 97–103.
16. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing / R. F. Jr. Lemanske, D. J. Jackson, R. E. Gangnon [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2005. – No. 116 (3). – P. 571–577.
17. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells / Z. Allakhverdi, M. R. Comeau, H. K. Jessup [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – No. 204 (2). – P. 253–258.
18. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells / A. Kato, S. Jr. Favoretto, P. C. Avila, R. P. Schleimer // *J. Immunol.* – 2007. – No. 179 (2). – P. 1080–1087.
19. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo / D. J. Jackson, H. Makrinioti, B. M. Rana [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2014. – No. 190 (12). – P. 1373–1382.
20. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation / J. Beale, A. Jayaraman, D. J. Jackson [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – No. 6. – P. 256.
21. Малий В. П. Противірусна терапія хворих на грип типу А / В. П. Малий // Семейная медицина. – №1 (69). – 2017 – P. 46–50.

## Summary

### New insights into the prevention of viral infections in patients with bronchial asthma

D. O. Lahoda

Odesa National Medical University, Odessa, Ukraine

One of the main concepts today in the management of asthma is the control of the disease. Worldwide research suggests that viral respiratory infections are the most common cause of dyspnea and asthma exacerbations in children and adults. The purpose of our study was to prove the feasibility of using Rimantadine hydrochloride in patients with asthma, in order to prevent viral infections. Patients in the main group received complex therapy including Rimantadine hydrochloride, namely at a dose of 100 mg twice a day for 15 days. The majority of patients, namely 86.6% ( $n=52$ ), reported a deterioration in their health status in cases of acute respiratory infections and flu. Also, our patients in 81.6% ( $n=49$ ) cases complained of a prolonged reduction in the function of external respiration after the disease, in addition 48.3% ( $n=29$ ) of patients needed help from the doctor to decide on the change in therapy for more low step. Our study continued the flu epidemic of 2017–2018, we came to the conclusion about the incidence of viral infections such as influenza. So we have found that out of 30 patients in the main group, only 4 men were ill and the disease was not serious. Patients in the comparison group had more negative outcomes from 30 patients, 11 were ill, of which 7 patients were referred for emergency care or were hospitalized.

**Key words:** bronchial asthma, viral infection, prevention, disease control, rimantadine hydrochloride