

1/2008

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

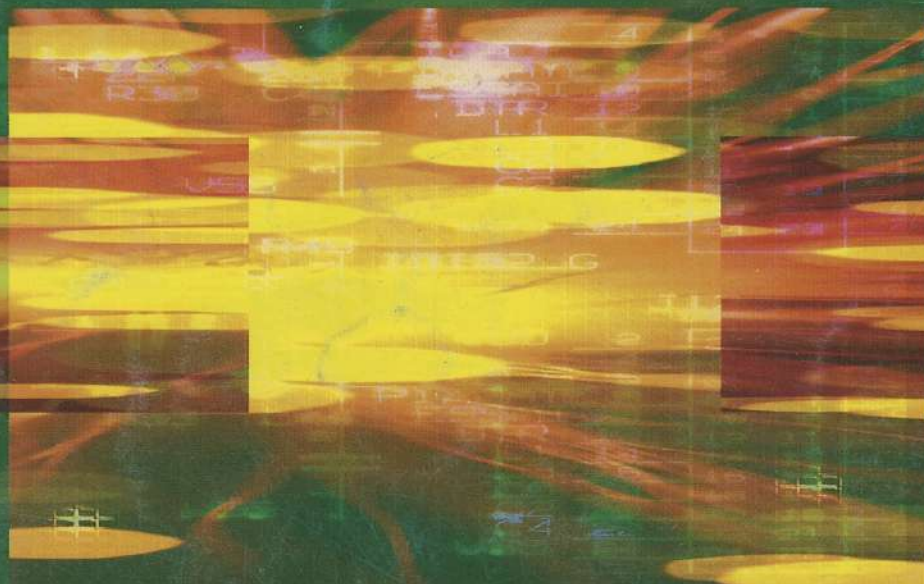
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-022:578.891]-085:616.2

РИБАВИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

О. А. ГОЛУБОВСКАЯ

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев**ключевые слова:***вирусный гепатит С, рибавирин, побочные действия терапии, дифференциальная диагностика респираторного синдрома**

Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) на сегодняшний день приобрела эпидемический характер [2]. Этому способствуют отсутствие у нас в стране официальной регистрации хронических форм этого заболевания, слабая информированность населения и отсутствие должной настороженности врачей различного профиля к этой патологии [1,2]. Вместе с тем, на сегодняшний день можно констатировать значительный прогресс в решении вопросов лечения этого заболевания, хотя многие аспекты такой терапии остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения [2,3].

Современные рекомендации по ведению больных ВГС предусматривают проведение только комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) препаратами интерферона и рибавирином. Монотерапия препаратами интерферонов может быть использована лишь у больных с явными противопоказаниями к применению рибавирина (например, аллергические реакции). Рибавирин, как и препараты интерферона, обладает массой побочных явлений. Среди них поражения дыхательной системы являются наиболее неприятными с точки зрения пациента и достаточно сложными для врача, который проводит коррекцию лечения таких больных [3].

Рибавирин представляет собой синтетический аналог нуклеозидов, легко проникающий в пораженные вирусом клетки и быстро фосфорилирующийся внутриклеточной аденозинкиназой до моно-, ди- и трисульфата рибавирина, обладающих выраженной противовирусной активностью. Основные побочные эффекты этого препарата со стороны респираторной системы — диспноэ, кашель, бронхоспазм. Механизм возникновения поражений дыхательной системы как побочный эффект рибавирина до конца не выяснен, предполагается, что он имеет сходство с "аспириновой" бронхиальной астмой, где ключевым фактором является нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Продуктами расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены (ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄), которые считаются наиболее мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии) [1, 4].

Цель работы: изучить особенности поражения респираторного тракта у больных ВГС, получающих ПВТ, с целью коррекции выявленных изменений.

Материалы и методы. В 2006-2007 годы в клинике инфекционных болезней НМУ находились под наблюдением и проходили лечение 62 больных ВГС. Все пациенты получали комбинированную ПВТ пегилиро-

ванными интерферонами и рибавирином согласно международным рекомендациям по лечению ВГС. В зависимости от генотипа курс лечения составил от 24 до 48 недель. Распределение больных с различными генотипами ВГС представлено на рисунке.

У 32 (76,2%) больных был выявлен 1 генотип вируса, у 8 (19,1%) — 3 генотип и у 2 (4,7%) — 2 генотип вируса. До начала терапии ни у одного из пациентов в анамнезе не было хронической патологии органов дыхания, сопровождающейся явлениями бронхообструкции (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит). У 3 пациентов были явления хронического простого бронхита курильщика.

Осложнения со стороны дыхательной системы во время проведения ПВТ, что было расценено как побочный эффект рибавирина, зарегистрированы у 18 (29,03%) больных. Среди них 1 генотип вируса обнаруживался у 13 (72,2%) больных, у 3 (16,7%) выявлялся 3 генотип вируса и у 2 (11,2%) больных — 2 генотип вируса. Рибавирин-ассоциированные поражения респираторного тракта у больных ВГС, получающих специфическую терапию, характеризуются прежде всего тем, что снижение дозы препарата либо его отмена вообще приводят к купированию респираторных симптомов.

Основными клиническими симптомами поражения дыхательной системы у больных были кашель, изменение физических данных. По характеру выделялись следующие разновидности кашля: сухой непродуктивный кашель наблюдался у 12 (66,7%) больных, влажный кашель с отхождением слизистой мокроты — у 2 (11,2%) больных, приступообразный кашель с отхождением слизистой мокроты в небольшом количестве — у 4 (22,2%) больных. У небольшого числа больных отмечалось чувство "нехватки воздуха" на фоне незначительно выраженного респираторного синдрома — 5 (27,8%) больных.

Наиболее частым симптомом поражения дыхательной системы при лечении рибавирином являлся сухой кашель, который развивался в среднем через 2-3 недели и более после начала терапии. Этот симптом, как правило, не был связан со временем суток, сохранялся в течение всего дня, интенсивность его была либо незначительной, либо умерен-

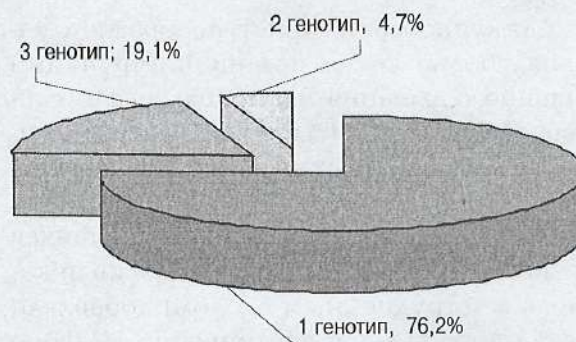


Рис. Распределение больных с ВГС в зависимости от генотипа, %

ной, какого-либо терапевтического вмешательства для купирования кашля не требовалось. При аускультации выслушивались сухие рассеянные хрипы, после покашливания их количество уменьшалось. У 3 больных упорный сухой кашель через 3 недели приобрел приступообразное течение. При рентгенологическом обследовании патологические изменения в легких не выявлялись. Снижение дозы рибавирина или его отмены при обычном сухом кашле не требовалось.

Влажный кашель с отхождением слизистой мокроты в небольшом количестве, чаще утром, наблюдался у незначительного количества больных. При аускультации у таких больных выслушивались влажные среднепузырчатые хрипы на фоне жесткого дыхания. После назначения десенсибилизирующих препаратов (эриус, цетрин) по 1 таблетке в день его интенсивность уменьшалась, однако у 1 больного влажный кашель сохранялся на всем протяжении ПВТ. При нарастании интенсивности кашля требовалось снижение дозы рибавирина (на 200 мг до получения желаемого эффекта), после чего состояние больных стабилизировалось. Отмены рибавирина у этой категории больных также не требовалось.

Приступообразный кашель с экспираторной одышкой наблюдался у 4 (22,2%) больных. Кашель появлялся на 2 — 5 неделе лечения, сопровождался развитием явлений бронхоспазма. При аускультации выслушивались сухие рассеянные свистящие хрипы. Исследование функции внешнего дыхания показывало наличие умеренных рестриктивных изменений у 2 больных, у остальных 2 больных не отмечалось значимых изменений функции внешнего дыхания.

Для купирования приступообразного кашля у больных без изменений функции внешнего дыхания мы использовали раствор эуфиллина 2,4% внутривенно медленно, при выраженных явлениях бронхообструкции (большое количество свистящих хрипов при аускультации, усиливающихся на выдохе, резкий приступообразный кашель с затрудненным вдохом) добавляли дексаметазон 4-8 мг внутривенно. На фоне такой терапии состояние больных временно улучшалось, однако через день опять симптомы усиливались. Наличие сохраняющихся симптомов бронхообструкции требовало снижения дозы рибавирина либо временной отмены препарата вообще. Как правило, уже снижение дозы рибавирина приводило к уменьшению количества приступов, у одного больного пришлось временно отменить прием препарата, после чего приступы полностью купировались. Хороший терапевтический эффект у нашей категории больных оказывали препараты, содержащие кодеин (кодтерпин), кашель у них быстро купировался вне зависимости от его интенсивности, самочувствие больных значительно улучшалось, что позволяло вернуться к первоначальной дозе рибавирина либо возобновить его прием. Следует отметить, что назначать препараты, содержащие кодеин, необходимо только при сухом мучительном приступообразном кашле, с предварительным исследованием функции внешнего дыхания и консультацией пульмонолога.

У больных, которые имели изменения функции внешнего дыхания в виде рестриктивных изменений, назначение препаратов кодеина, а также десенсибилизирующих не приводило к снижению интенсивности кашля и улучшению самочувствия больных, единственным методом купирования этого симптома было снижение дозы рибавирина до 600 — 400 мг в сутки (от исходной дозы в 1000 — 800 мг), после чего количество приступов заметно снижалось. Противовирусную терапию такие больные продолжали получать со сниженной дозой рибавирина.

Наибольший клинический интерес представляют случаи наличия у больного чувства нехватки воздуха, которое может появиться на фоне незначительно выраженного респираторного синдрома или без него. При

аускультации у таких больных дыхание остается везикулярным либо жестковатым с небольшим количеством сухих рассеянных хрипов, исследование функции дыхания не показывает наличия каких-либо изменений. У больных нарушается сон (чаще бессонница), появляется чувство страха смерти, пациенты отмечают потерю интереса к жизни. Такое состояние требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с начинающейся депрессией. При этом обращает на себя внимание отсутствие корреляции между ощущением нехватки воздуха, степенью выраженности кашля и аускультативными данными. Наиболее часто такое состояние встречалось у людей весьма внушаемых, мнительных, и даже простая беседа, назначение успокоительных препаратов (Ново-пассит, транквиляр) приводят к улучшению состояния больных.

Выводы

1. Поражения респираторного тракта возникают приблизительно у трети больных, получающих рибавирин при лечении ВГС.
2. Возникновение поражений дыхательной системы не зависит от генотипа вируса; первые клинические симптомы появляются чаще на 2 — 5 неделе лечения.
3. Для проведения коррекции терапии необходимо исследовать функцию внешнего дыхания. При выраженном приступообразном непродуктивном сухом кашле и отсутствии каких-либо изменений функции внешнего дыхания целесообразно назначение препаратов, воздействующих на кашлевой центр (кодеин).
4. Снижение дозы рибавирина либо отмена этого препарата снижают явления респираторного синдрома у большинства больных, имеющих изменения функции внешнего дыхания.
5. В случае отсутствия корреляции между субъективными проявлениями (чувство нехватки воздуха) и объективными данными (аускультация, функция внешнего дыхания) необходимо проводить дифференциальную диагностику между поражением респираторного тракта и начинающейся депрессией, так как от этого зависит не только коррекция терапии, но и возможное изменение тактики ведения больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Приложение к журналу "Пульмонология". — М., 1996. — 196 с.
2. Гепатит С як загальномедична проблема/ Гураль А.А., Сергесва В.Ф., Марієвський В.Ф., Шагінян В.Р.// "Інфекційні хвороби загальномедична проблема"/ Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України. — Тернопіль, Укрмедкнига, 2006. — С. 463-464.
3. Громова Н.И., Богомолов Б.П.. Сравнительная оценка комбинированной терапии интероном А и пегинтроном в сочетании с рибавирином больных хроническим гепатитом С// Терапевт. арх. — 2004. 76, N 2. — С. 31-35.
4. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A. et al.//Hepatology. 2005 Jan 19;41(2):275-279.

УДК: 616.36-022:578.891]-085:616.2

О.А. Голубовська

**РИБАВИРИН-АСОЦІЙОВАНІ УРАЖЕННЯ
РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ
НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С**

У статті розглядаються основні клінічні симптоми ураження дихальної системи у хворих на вірусний гепатит С на тлі лікування рибавирином, тактика ведення таких хворих та особливості проведення диференційного діагнозу.

UDC: 616.36-022:578.891]-085:616.2

O.A. Golubovskaya

**THE RIBAVIRIN-ASSOCIATED DEFEATS
OF THE RESPIRATORY PATH AT PATIENTS
WITH THE HEPATITES C**

In article the basic clinical symptoms of defeat of respiratory system at sick by a virus hepatitis C on a background of treatment Ribavirini, tactics of conducting such patients and the differential diagnosis are described.