

Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии

К.м.н. Г.Х. Викулов

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации ежегодно болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) около 27–41 млн человек. Масштабы заболеваемости ОРВИ делают актуальным поиск новых способов их профилактики и лечения. Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции в организме. Один из подходов к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении препаратов, обладающих комбинированным действием, которые сочетают в себе этиотропное противовирусное, иммуномодулирующее, патогенетическое и симптоматическое действие. В ситуациях с неуточненным возбудителем и лабораторно подтвержденной вирусной микст-инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам широкого спектра действия. Отмечается увеличение доли новых и возвращающихся инфекций. Представлены основные принципы диагностики и терапии гриппа и ОРВИ. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции (уточненного или неуточненного), так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления), например препарат энисамия йодид (Нобазит®).

Ключевые слова: ОРВИ, вирус гриппа, новые и возвращающиеся вирусные инфекции, противовирусные препараты, Нобазит®.

Для цитирования: Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(1). С. 5–11.

ABSTRACT

New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms

G.H. Vikulov

RUDN University, Moscow

In the Russian Federation, about 27-41 million people suffer from influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) every year. The scale of the ARVI incidence makes it urgent to search for new ways of ARVI prevention and treatment. Facilities of etiotropic therapy are directed against the pathogen, in this particular case against respiratory viruses. Specific antiviral drugs act directly on the pathogen, preventing its reproduction in the body. One of the approaches to the ARVI treatment and influenza is the use of drugs with a combined effect, which consist of a combination of etiotropic antiviral, immunomodulatory, pathogenetic and symptomatic action. In situations with unspecified pathogen and laboratory-confirmed viral mixed infection, a broad-spectrum antiviral should be preferred. There is an increase in the proportion of new and recurring infections. The basic principles of diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Of great importance in the treatment of ARVI and influenza are drugs that can affect both the pathogen (specified or unspecified) and the manifestations of intoxication-inflammatory syndrome (fever, chills, pain, oedema, catarrhal symptoms), for example, enisamium iodide (Nobazit®).

Key words: ARVI, influenza virus, new and recurring viral infections, antiviral drugs, Nobazit®.

For citation: Vikulov G.H. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(1). P. 5–11.

Классификация и диагностика ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА

В настоящее время выделяют следующие подгруппы причин острых респираторных инфекций (ОРИ) и гриппа: «типичные респираторные и новые вирусы, включая вирусы гриппа» (~50–90%), условно-патогенные микроорганизмы (~10–20%), патогенные бактерии (~10–15%), герпес-вирусы (~5–20%), внутриклеточные атипичные агенты (хламидии, микоплазмы, микобактерии, легионеллы) (~5–10%), грибы и простейшие (<5%) [1]. При этом частота сочетанных респираторных инфекций варьирует от 20 до 80%, т. е. у каждого второго пациента могут быть два и более воз-

будителей одновременно, что определяет высокие требования к качеству диагностики и эффективной терапии.

По данным ВОЗ, ОРВИ разной этиологии и вирусы гриппа — это суммарно порядка 300 возбудителей, которые являются главной причиной в структуре заболеваемости и смертности во всех возрастных группах и устойчиво занимают первое место среди всех известных инфекционных заболеваний человека. Респираторные инфекции (преимущественно осложнения гриппа и ОРВИ) являются частой причиной смерти — 0,01–0,2% (7,5–23 на 100 тыс. населения). ОРВИ наиболее распространены в детском возрасте, их доля составляет не менее 70% в структуре всей заболева-

Таблица 1. Группы риска при респираторных инфекциях (грипп и ОРВИ)*

Группа риска	Особенности**
Дети	С 6 мес. до 6 лет невакцинированные
Атопики	До 30% популяции детей и взрослых
Дети с дефицитом массы тела, рахитом	В т. ч. с латентным дефицитом витамина D
Дети с анемиями, гемоглобинопатиями	Чаще с железодефицитной анемией
Дети и взрослые с заболеваниями дыхательной системы (БА, ХОБЛ, муковисцидозом)	Особенно при среднетяжелом и тяжелом течении
Дети и взрослые с кардиологическими заболеваниями	Чаще с пороками сердца, метаболическим синдромом (как у взрослых, так и у детей)
Дети и взрослые с эндокринопатиями, заболеваниями выделительных систем	Чаще с сахарным диабетом, ожирением
Пациенты с первичными иммунодефицитами	Генетически обусловленные поломки
Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию	ГКС-терапия, цитостатическая терапия, антибиотикотерапия, лучевая терапия
Люди, живущие с ВИЧ	Высокий риск сочетанных и тяжелых инфекций, вирусной пневмонии
Дети, принимающие аспирин и салицилаты	Например, при ревматоидном артрите, коагулопатиях
Беременные женщины и роженицы	Особенно в III триместре
Пациенты старшего возраста	≥65 лет, особенно при уходе за детьми
Пациенты на постельном режиме, с выраженной гиподинамией	Независимо от возраста
Пациенты с алкоголизмом	Независимая группа риска

Примечание. БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГКС — глюкокортикостероиды.

* С учетом рекомендаций ВОЗ. ** У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей

емости у детей. Ежегодно в мире до 30% детей и 10% взрослых переболевают гриппом и ОРВИ, из них 250–700 тыс. умирают. В России ежегодно регистрируют 27,3–41,2 млн случаев гриппа и ОРВИ [2].

В связи с появлением новых и возвращающихся инфекций (гриппа, коронавируса, бокавирусной, метапневмовирусной, риновирусной инфекций и др.), большой распространенностью сочетанных инфекций, уменьшением доли иммунной прослойки (людей имеющих иммунитет к данным инфекциям) и увеличением доли населения с атопическими заболеваниями, колоссальной миграцией и повышенной восприимчивостью населения к респираторным инфекциям, их своевременная диагностика, лечение и профилактика являются глобальными и национальными приоритетными задачами здравоохранения развитых и развивающихся стран. На долю ОРВИ и гриппа в период подъема заболеваемости приходится около 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний человека [3].

Научное сообщество ученых мира озабочено недостаточной эффективностью вакцинации от гриппа, отсутствием вакцин в отношении других ОРВИ и возрастающей резистентностью патогенов к противовирусным и антибактериальным препаратам, имеющимся в настоящее время в арсенале практикующих врачей. Например, расчет доли вирусов гриппа, устойчивых к осельтамивиру в США и Канаде. Несмотря на широкий выбор средств для лечения респираторных инфекций, актуальным остается поиск препаратов, сочетающих в себе широкий спектр противовирусной активности, универсальную противовирусную активность, доказанные эффективность и безопасность, а именно возможность применения у пациентов из групп риска (табл. 1), в т. ч. имеющих истинные IgE-зависимые аллергические заболевания.

В сложившейся ситуации остается актуальным поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, адекватного контроля и прогнозирования эпидемий и пандемий гриппа, оценка эффективности применяемых препаратов.

Помимо программы GIRS по гриппу в 2013 г. ВОЗ сформулировала и одобрила международную инициативу «Глобальный план борьбы с респираторными инфекциями» (Battle

against Respiratory Viruses Initiative — BRaVe). Согласно данной инициативе необходимо расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций.

Сохраняют свою эпидемиологическую и клиническую значимость вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус человека, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус человека, бокавирус. Кроме того, в последние годы причиной ОРВИ чаще стали выступать энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), реовирусы, герпесвирусы, включая вирус Эпштейна – Барр, герпесвирусы 6-го и 7-го типа и др. — они могут сами вызывать поражение респираторного тракта или выступать дополнительными патогенами при наиболее распространенных вирусах [4].

Независимо от возбудителя входными воротами и местом локализации для инфекции являются верхние дыхательные пути, где происходит наиболее интенсивная репродукция вирусов в эпителиальных клетках. Возбудители ОРВИ распространяются воздушно-капельным путем: при кашле, чихании, разговоре и посредством контаминированных предметов обихода. Длительность сохранения респираторных вирусов во внешней среде составляет от 7 до 12 дней.

Особое место среди всех респираторных возбудителей занимают вирусы гриппа — РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Выделяют 3 рода *Influenzavirus*, каждый из которых включает по одному виду вируса гриппа — А, В, С; недавно описан вирус гриппа D [5, 6].

Вирус grippina A способен вызывать эпидемии и пандемии, обладает способностью к изменению своей поверхностной структуры посредством изменчивости поверхностных белков геммагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N). В результате могут происходить как точечные изменения в этих белках (дрейф), так и полная замена одного из поверхностных белков на новый (шифт). Это приводит к тому, что наша иммунная система не успевает достаточно быстро адаптироваться к изменчивому вирусу и выработать дифференцированный иммунный ответ. В результате отмечаются высокая восприимчивость, повсеместное распространение, короткие

интервалы между эпидемиями и вовлечение всех групп населения, в т. ч. детей, подростков и пожилых людей [7, 8]. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в РФ характеризовался доминированием вируса пандемического гриппа А (H1N1) pdm 09, сезон 2016–2017 гг. — доминированием вируса гриппа А (H3N2), в сезоне 2018–2019 гг. актуальными штаммами являются А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус; А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус [9, 10].

Вирус гриппа В, способный вызывать эпидемии и токсические формы, выделяют только у человека. Он уступает вирусу гриппа А по уровню вирулентности, контагиозности и эпидемиологической значимости, характеризуется более плавной и медленной изменчивостью. Эпидемии, вызванные гриппом В, менее интенсивны и менее длительны, их продолжительность 3–4 нед. Особенностью эпидемического сезона начала 2018 г. было преобладание гриппа В с начала года [10].

Вирус гриппа С, способный вызывать спорадические случаи, чаще всего выявляют у людей. Он преимущественно протекает в легкой и бессимптомной форме [2, 3].

Вирус гриппа D очень близок по генетической структуре к гриппу С, его роль в патологии человека уточняется [6].

За последние годы на территории РФ и в мире наблюдается сочетанная циркуляция вирусов типа А и В [8–10].

Значимость гриппозной инфекции в целом определяется следующими факторами [11]:

1. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление высокопатогенных реассортантных штаммов зооантропонозного происхождения представляют постоянную опасность для здоровья. В частности, кандидатом для новой пандемии является вирус H7N9 (источник — рынки живой птицы в странах Азии, преимущественно Китая).
2. Распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным лекарственным препаратам.
3. Неизвестна истинная заболеваемость (ежегодные коэффициенты заболеваемости оцениваются на уровне 5–10% среди взрослого населения и 20–30% среди детей (ВОЗ, Информационный бюллетень № 211, март 2014 г.).
4. Недооценивается опасность гриппа как заболевания (осложнения у 10–15% в целом и до 30% среди госпитализированных больных, чаще в группе риска). Убежденность населения в «несерьезности» гриппа как заболевания и, как следствие, отказ от вакцинации и от своевременного приема эффективных препаратов.
5. Заблуждения населения и медицинских работников о бесполезности противовирусных вакцин.
6. Ежегодная смертность вследствие осложнений гриппа составляет 7,5–23 случаев на 100 тыс. населения, причем большая часть этих смертей приходится на людей старше 65 лет.
7. У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе практически здоровых людей. Вирусы гриппа способны вызывать развитие первичной вирусной интерстициальной (летальной) пневмонии.
8. Изменение структуры и тяжести преморбидных заболеваний и отягощенных преморбидных состояний переболевших гриппом.

ВОЗ объявила состав вакцин от гриппа сезона 2018–2019 гг. для северного полушария. Согласно выводам ор-

ганизации, четырехвалентные противогриппозные вакцины сезона 2018–2019 гг. должны содержать следующие компоненты:

- 1) А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус;
- 2) А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус;
- 3) В / Colorado / 06/2017-подобный вирус (В / Victoria / 2/87);
- 4) В / Phuket / 3073/2013-подобный вирус (В / Yamagata / 16/88).

Трехвалентные вакцины будут содержать все штаммы, кроме В / Phuket. Компоненты А (H3N2) и В / Victoria являются новыми по сравнению с вакцинами текущего сезона.

Вирусы парагриппа преобладают у подростков. Выделяют вирусы парагриппа человека 5 типов. Они, в отличие от вирусов гриппа, не обладают способностью к изменчивости. Каждой группе вируса парагриппа присущи определенные особенности. Несмотря на то что основная группа этих вирусов репродуцируется в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно носа и гортани, эти вирусы поражают нижние дыхательные пути и вызывают бронхиты и бронхопневмонии. Вирусы парагриппа-1 и парагриппа-2 вызывают круп у детей [4].

Аденовирусы. Это ДНК-содержащие вирусы, которые объединяют более 90 серотипов. Классификация ВОЗ подразделяет аденовирусы на 7 подгрупп (А, В, С, D, E, F, G), каждая из них, в свою очередь, включает до 19 различных серотипов. В зависимости от места локализации в организме человека они могут вызывать заболевания респираторного тракта, энтериты, конъюнктивиты и пневмонии. Источником инфекции служат больные люди и здоровые вирусоносители. Пути передачи аденовирусов: воздушно-капельный, фекально-оральный и контактный. Они устойчивы во внешней среде и активны при комнатной температуре до 14 дней. Все эти особенности обуславливают риск инфицирования в течение всего года с максимальными показателями в осенне-зимний период. Во время вспышек среди организованных детей заболевают от 30 до 80% дошкольников и до 40% школьников [12]. Также наблюдается высокая заболеваемость аденовирусной инфекцией среди военнослужащих (более 50%).

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ) часто вызывает бронхиты и пневмонии у маленьких детей. Его отличие заключается в отсутствии нейраминидазы и гемагглютинаина, тропности к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей, что делает его причиной бронхитов и бронхитов. Основной путь передачи — воздушно-капельный, но описаны и случаи передачи через предметы личного обихода. При комнатной температуре вирус сохраняется в течение 6 ч. РСВ поражает людей всех возрастных групп, вызывая спорадические заболевания и вспышки респираторных инфекций, наиболее ярко выраженные в популяциях детей младшего возраста и пожилых людей. С РСВ связано до 70% случаев бронхитов и бронхитов, до 58,2% пневмоний. Перенесенный в первые годы жизни бронхит способствует формированию бронхиальной астмы [13].

Риновирусы относятся к РНК-содержащим вирусам. В настоящее время выделено >120 серологических типов риновирусов человека. Они тропны к эпителию верхних дыхательных путей и вызывают обильные водянистые выделения из носа (профузный насморк). Основной путь передачи этих возбудителей — воздушно-капельный, однако не исключено

инфицирование и через контаминированные предметы личного обихода. Из-за широкой циркуляции разнообразных серотипов вирусов и формирования кратковременного иммунитета продолжительность эпидемии может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет (редко встречающиеся разновидности) [12]. Отмечается патоморфоз риновирусной инфекции: увеличение частоты развития бронхообструктивного синдрома и пневмоний.

Коронавирусы 229E, OC43 распространены повсеместно среди всех групп населения. Коронавирусная инфекция характеризуется сезонными подъемами заболеваемости и эпидемическими вспышками с интервалом в 2–3 года. В основном коронавирусы участвуют в инфекционных процессах, вызванных другими вирусами. Чаще всего они ассоциируются в патологических процессах, вызванных вирусами гриппа А, парагриппа, риновирусами, РСВ и аденовирусами. Стоит отметить, что коронавирусы способны сами вызывать случаи тяжелой атипичной инфекции, известные как SARS и MERS (MERS-CoV) с гастроинтестинальными симптомами. Смешанные формы инфекции достигают 70–85% общего объема заболеваемости и отличаются тяжелым течением [4].

Метаневмовирус человека (МПВЧ), описанный в 2001 г., — первый человеческий представитель рода *Metapneumovirus* подсемейства *Pneumovirinae* в семействе *Paramyxoviridae*. Выделяют два генотипа МПВЧ — А и В, которые могут циркулировать параллельно во время эпидемии, но чаще один из них доминирует.

МПВЧ распространен по всему миру и имеет сезонную циркуляцию, сравнимую с таковой у вирусов гриппа и РСВ. У взрослых и детей инфекция может протекать бессимптомно, но в иных случаях вызывает клинические проявления от легких форм инфекций верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии [4].

Бокавирусная инфекция, описанная в 2005 г., связана с бокавирусом (НВов), который получен из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Vocavirus*. Возможно как носительство бокавирусов, так и случаи ОРВИ, гастроэнтерита, бронхиолита и пневмонии у маленьких детей [14].

Диагностика гриппа и ОРВИ

Согласно рекомендациям ВОЗ при респираторных инфекциях очень важно «определение случая», при этом на этапе клинической диагностики допустимы следующие формулировки диагноза:

- гриппоподобное заболевание;
- ОРИ;
- тяжелая ОРИ.

Подтвержденным случаем гриппа или ОРВИ считается случай, при котором у человека имеют место острое респираторное заболевание и положительные результаты лабораторной диагностики (одного или нескольких методов):

- ПЦР или ПЦР в реальном времени (вирусы гриппа А, В, «респираторный комплекс»);
- выделение вируса в носоглоточных мазках (смывах);
- 4-кратная динамика титра специфических антител к антигенам штаммов (вируса гриппа и/или ОРВИ) в парных сыворотках переболевших (в первые 2–3 сут болезни и через 2–3 нед.).

Основной принцип диагностики гриппа и ОРВИ — это сопоставление клинической картины заболевания с данными лабораторной диагностики. В связи с тем, что в МКБ-10 предусмотрен код J.11 — «Грипп, вирус не идентифицирован», т.е. диагноз может быть выставлен на основе комплекса клинических и эпидемиологических данных и необходимо своевременное назначение этиотропной терапии. Нередко рекомендуется эмпирическое лечение, т.е. до получения результатов лабораторной диагностики.

К методам клинко-лабораторной диагностики респираторных инфекций, рекомендованным на территории РФ, относятся следующие [15–17]:

- клинический метод: заполнение формы 025/у-04, объективное обследование пациента;
- эпидемиологический метод: сбор анамнеза, сопоставление с эпидемиологической официальной информацией о циркулирующих штаммах вирусов, информационные письма о появлении новых возбудителей, о сроках начала эпидемии;
- молекулярно-биологические методы: ПЦР-диагностика основана на обнаружении РНК или ДНК вирусов (сила рекомендаций А);
- иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ (ИФА, РИА, РТГА, РСК) мазков из полости носа или с задней стенки глотки (серологические методы, сила рекомендаций В);
- иммунохроматографический тест для экспресс-диагностики гриппа непосредственно при осмотре пациента, а также экспресс-диагностика бета-гемолитических стрептококков (в России используются ограниченно);
- микробиологические посева с определением чувствительности микрофлоры к антимикробным препаратам;
- иммунологические методы (по показаниям) и методы, применяемые в оториноларингологии и пульмонологии.

Также применяются лучевые методы (рентгенография, КТ, МРТ), пульсоксиметрия (определение сатурации кислорода (в норме $\geq 92\%$), что крайне важно при подозрении на пневмонию и ее развитии, при тяжелом течении гриппа и ОРВИ, развитии острого респираторного дистресс-синдрома).

Методы диагностики гриппа и ОРВИ, которые используются в референс-центрах:

- вирусологический метод (получение культуры возбудителя);
- биочипы, иммунофлюоресценция, ДНК- и РНК-зонды, секвенирование, иммуноблот;
- микроскопия;
- изоляция вирусов (MDCK, MDCK-SIAT1, КЭ).

Этиологическая диагностика и верификация гриппа и ОРВИ должна проводиться обязательно в следующих случаях [18]:

- госпитализация пациента по поводу острой инфекции дыхательных путей;
- заболевания лиц с высоким риском неблагоприятного исхода — детей до 1 года;
- у беременных, лиц с хроническими заболеваниями;
- выявление очагов ОРВИ с множественными случаями заболеваний в организованных коллективах детей и взрослых с круглосуточным пребыванием;
- при тяжелом течении, у всех пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Клиническая картина ОРВИ существенно варьирует в зависимости от этиологии возбудителя, состояния иммунной системы, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. Но в подавляющем большинстве случаев при гриппе и ОРВИ можно выделить 3 основных синдрома — интоксикационный, катаральный и геморрагический [19].

У пациентов с атипичным течением гриппа (у детей, пожилых, пациентов с иммунодефицитами) начало заболевания может развиваться на фоне нормальной или субфебрильной температуры, интоксикационный синдром сглажен, что затрудняет современную диагностику и раннее назначение этиотропной терапии.

Симптомы, которые возникают в первые дни и часы заболевания, обусловлены развитием локальной воспалительной реакции в воротах инфекции. Дальнейшее развитие симптоматики зависит от активности факторов врожденного иммунитета и скорости запуска высокоспецифичных иммунных реакций, направленных на полную элиминацию вируса. Иногда возникает чрезмерная локальная воспалительная реакция, которая приводит к массивной гибели окружающих тканей и вирусемии, вследствие чего развиваются такие грозные осложнения, как отек легких, инфекционно-токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность. Таким образом, даже при наличии типичных симптомов ОРВИ в первые 6–48 ч целесообразно назначение сочетания этиотропных (противовирусных препаратов) и симптоматических и патогенетических препаратов (противовоспалительных, жаропонижающих и др.).

Лечение гриппа и ОРВИ

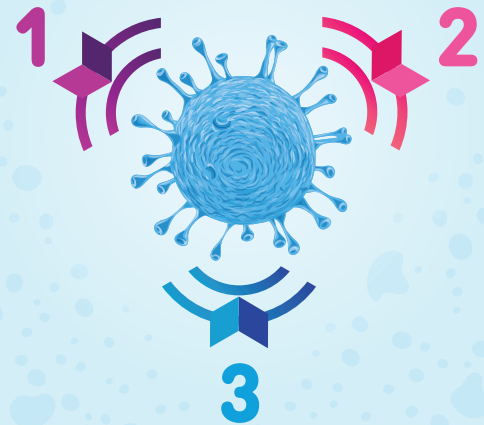
На основании федеральных клинических рекомендаций [20–23], принципы терапии респираторных инфекций (гриппа и ОРВИ) включают следующие подходы и направления.

1. Этиотропная противовирусная терапия (в первые 6–48 ч от начала симптомов, сила рекомендаций А) [23]:
 - 1.1. Блокаторы ионного канала, М2-белка (римантадин, амантадин);
 - 1.2. Ингибиторы фузии, воздействующие на гемагглютинин вируса гриппа (умифеновир, энисамия йодид);
 - 1.3. Ингибиторы протеинкиназ и протеолиза / синтеза РНК (апротинин, риамиловир, морфолиний-метил-триазол-тиоацетат);
 - 1.4. Индукторы противовирусных белков (протеинкиназа, МхА белок) и блокаторы NS1-белка вируса гриппа (имидазол-этанамид пентандиовой кислоты);
2. Режимные мероприятия: адекватный водный режим, щадящая диета, ограничение физической нагрузки, дезинтоксикационная терапия;
3. Противовоспалительная терапия, симптоматическая и патогенетическая терапия (жаропонижающие, деконгестанты, противокашлевые средства, мукокинетики, мукорегуляторы);
4. Рациональная антибактериальная терапия (по показаниям, сила рекомендаций А);
5. Иммуномодулирующая терапия (препараты, содержащие интерфероны (ИФН), индукторы ИФН, бактериальные лизаты, глюкозаминилмурамилдипептид, азоксиме-ра бромид, инозин пранобекс и др. — по показаниям).

НОБАЗИТ®

Новый российский противовирусный препарат

ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ В БОРЬБЕ С ГРИППОМ И ОРВИ



ПРЕПЯТСТВУЕТ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА*

За счет ингибирования проникновения вируса в клетку организма (блокатор гемагглютинаина)



ОБЛАДАЕТ ИНТЕРФЕРОНОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ*

Способствует повышению концентрации эндогенного интерферона (альфа и гамма) в 3-4 раза



СНИЖАЕТ ОСТРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ*

Такие как озноб, лихорадка, слабость и другие

Если грипп или ОРВИ?
НОБАЗИТ® скорей прими!



РУ: ЛП-003508

avexima

Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1
тел. +7 (495) 258-45-28, www.avexima.ru

* Инструкция по медицинскому применению: таблетки, покрытые пленочной оболочкой ЛП-003508, капсулы ЛП-003366

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции в организме [19].

ИФН представляют собой группу белков, относящихся к видоспецифическим цитокинам. Они подавляют репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. Препараты, содержащие ИФН, не оказывают непосредственного влияния на вирусы, но они воздействуют на регуляцию синтеза белков и нуклеиновых кислот в клеточной мембране, тем самым подавляют размножение вируса на несколько дней, в течение которых иммунная система формирует специфический ответ на данного возбудителя. В качестве лечебных препаратов используются: ИФН альфа-2b, ИФН альфа-2b+таурин, ИФН альфа-2b+комплексный иммуноглобулиновый препарат интраназально или в виде ректальных суппозиториях. Проведенные в последние годы исследования подвергают сомнению целесообразность применения ИФН интраназально, т. к. они часто вызывают нежелательные местные эффекты на слизистой оболочке носа и не препятствуют проникновению вируса в трахею [22].

Индукторы ИФН можно разделить на 2 группы: классические (тилорон, меглюмина акридонацетат, кагоцел) и препараты с поливалентными эффектами (дезоксирибонуклеат натрия). Стоит подчеркнуть, что тилорон запрещен в западных странах в связи с его токсичностью и риском развития ретинопатии.

Клинический эффект при назначении «классических» индукторов ИФН наступает не сразу. Кроме того, недостатком большинства этих препаратов является одновременная стимуляция продукции разнонаправленных типов ИФН: ИФН альфа и гамма оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а ИФН бета — иммуносупрессивный эффект [13].

К этиотропным препаратам, которые являются «золотым стандартом» лечения гриппа, относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир и др.).

Препараты, ингибирующие гемагглютинин и фузию вирусов, — это умифеновир и энисамия йодид. Гемагглютинин необходим для репликации вирусов гриппа [24]. Характерной особенностью нейраминидазы и гемагглютинина является их изменчивость. Поэтому в каждый новый сезон в результате мутации появляется новый штамм вируса гриппа, который внешне отличается от предыдущего и становится малораспознаваемым для иммунной системы организма человека. Устойчивость патогенов к противовирусным препаратам развивается за счет неспособности последних связываться с мутировавшим гемагглютинином патогенов. На этом была основана мутация вируса гриппа А H1N1 Калифорния pdm09 в 2009-2010 гг., когда уже в 2016 г. тот же вирус приобрел новые свойства за счет мутации в гемагглютинине и отмечался рост случаев госпитализации по поводу внегоспитальных пневмоний (более 2 млн случаев в России в год), при которых была положительной детекция РНК вируса гриппа А у 30% пациентов.

Эффективность умифеновира в отношении вируса гриппа и вирусов, вызывающих другие ОРВИ, связывают с его способностью стимулировать выработку эндогенных интерферонов. Однако при исследовании на здоровых добровольцах индуцирующее на систему ИФН действие этого препарата при его повторном введении ослабевает [25, 26]. Кроме того, при оценке эффективности и без-

опасности препарата необходимо учитывать его циркулирующие метаболиты (концентрацию в плазме крови и период полувыведения). В настоящее время особое внимание уделяется метаболиту М6-1 из-за его высокой концентрации в плазме и длительного периода полувыведения (17–24 ч). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять степень влияния этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [25]. В современной инструкции к препарату курсовая доза увеличена в 1,5 раза по сравнению с первоначальной версией 1988 г. Однако нет достаточных данных о фармакодинамике и фармакокинетике препарата у пациентов групп риска (беременных и кормящих женщин, пожилых людей и детей, пациентов с хроническими заболеваниями почек и печени), поэтому во избежание нежелательных явлений следует с осторожностью применять этот препарат у данной категории пациентов.

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) обладает селективным противовирусным действием. Применяется для лечения гриппа типов А и В, парагриппа и ОРВИ различной этиологии (парагрипп, метапневмовирусная инфекция, риносинцициальная, риновирусная, аденовирусная и энтеровирусная инфекции). Обладает как противовирусным действием, так и восстанавливает интерфероновые рецепторы без индукции системы ИФН, формирует противовирусный статус клеток [27, 28]. Однако в эксперименте показано, что ИПК, как и умифеновир, может подавлять формирование специфического гемагглютинина вирусов в среднем на 60% [29]. Из этого следует, что ИПК влияет на определенные белки вируса, но привязанность данного препарата к определенным белкам потенциально может ограничивать его эффективность в случае мутации возбудителя (до настоящего времени случаев резистентности к ИПК не зарегистрировано). Под воздействием РНК и белков вирусов происходит активация клеток эпителия слизистой оболочки органов дыхания и включение механизмов защиты. Вирусы гриппа вырабатывают белок NS1, который противодействует клеточным факторам защиты. ИПК, нейтрализуя действие белка NS1, позволяет активно работать белкам MxA и протеинкиназе PKR и приводит к ускорению элиминации вируса из респираторного тракта [30]. Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А и В, парагриппа, риновируса, аденовируса, в т. ч. в сравнении с умифеновиром и осельтамивиром, изучена в доклинических и клинических исследованиях. Что касается клинической эффективности, то на сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований, в основном при лечении гриппа А и ОРВИ. Терапия должна начинаться не позднее 36 ч от момента заболевания [31–34].

В связи с узким спектром действия (вирус гриппа А, А2 Гонконг), высоким уровнем резистентности (до 95–100% штаммов вирусов гриппа) и частыми нежелательными явлениями амантадин и римантадин в настоящее время не рекомендованы ВОЗ к использованию для лечения и профилактики гриппа [35].

Итак, к определенным препаратам вирусы способны формировать резистентность, другие вызывают побочные реакции или имеют ограничения по возрасту, сопутствующей патологии у пациентов. Кроме того, большинство из препаратов эффективны только на ранних стадиях инфекционного процесса.

Другой подход к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении средств, имеющих несколько точек приложения и обладающих комбинированным действием. В ситуациях с неуточненным возбудителем или лабораторно подтвержденной сочетанной инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам широкого спектра действия. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции, так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления) [29]. К подобным лекарственным средствам относится энисамия йодид (Нобазит®).

Энисамия йодид — это производное изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензилкарбомидопиридиния йодид), противовирусное средство. Эффективно подавляет действие вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ за счет непосредственного (прямого ингибирующего) влияния на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану.

Вирусостатическое действие энисамия йодида связано с его влиянием на структуру и рецепторсвязывающие функции гемагглютинаина возбудителя гриппа типа А, которые обеспечивают вируону возможность прикрепления к клетке-мишени с последующей репликацией [36, 37]. Обладает иммуномодулирующим, в т. ч. интерферогенными свойствами; способствует увеличению концентрации эндогенных ИФН- α и ИФН- γ в плазме крови в 3–4 раза, повышает уровень синтеза лизоцима. Повышает резистентность организма к вирусным инфекциям. Снижает острые клинические проявления вирусной инфекции. Энисамия йодид обладает противовоспалительным, противовирусным и жаропонижающим действием [35].

По данным ряда авторов, по анальгезирующей активности препарат не уступает метамизолу натрия и аминафеназону, а по выраженности жаропонижающего действия превосходит салицилаты, в частности ацетилсалициловую кислоту. При сравнительном анализе фармакологического действия энисамия йодида и широко применяющегося нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена было установлено, что по противовоспалительной активности энисамия йодид превосходит ибупрофен, но в отличие от последнего не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку пищеварительного тракта и не обладает ulcerогенным эффектом [35].

Кроме того, энисамия йодид способствует увеличению концентрации эндогенных ИФН- α и ИФН- γ , повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, снижает острые клинические проявления вирусной интоксикации, способствует сокращению продолжительности заболевания [38, 39]. Клинические исследования показали, что после применения энисамия йодида в течение последующих 2,5 мес. сохраняется оптимальная концентрация эндогенных интерферонов, что повышает резистентность организма к последующим вирусным инфекциям [36]. Важные результаты изучения противовирусной активности энисамия йодида в комплексной терапии гриппа и ОРВИ были получены в США: препарат снижает уровень репликации вирусов гриппа, в т. ч. H1N1, уменьшает период выделения вирусов [37], что является ключевым фактором при оценке противовирусной активности препарата в сравнении с эталонными препаратами — ингибиторами нейраминидазы. Включение энисамия йодида в терапию ОРВИ и гриппа способствовало снижению тяжести и сокращению продолжительности ос-

новных симптомов заболевания: интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов [40]. Энисамия йодид обнаруживает также эффективность против осельтамивир-резистентных вирусов гриппа [41], что важно в связи с ростом резистентности к осельтамивиру в странах Северной Америки, в т. ч. из-за неправильного применения данного препарата.

Таким образом, при применении энисамия йодида снижаются потребность в применении симптоматической и патогенетической терапии, а также лекарственная нагрузка и риск полипрагмазии.

Комбинированное действие препарата Нобазит® позволяет применять его на любой стадии заболевания, способствует повышению резистентности организма, более быстрой элиминации возбудителя, сокращению частоты, выраженности и длительности заболевания, а также предотвращению осложнений гриппа и ОРВИ, сочетанных инфекций.

Выводы

1. Грипп продолжает оставаться недостаточно предсказуемой и социально значимой инфекционной болезнью с ежегодными эпидемиями.
2. Ведущей возрастной группой, вовлекаемой в эпидемический процесс, являются дети в возрасте до 14 лет.
3. Осложнения эпидемического (ежегодного гриппа) регистрируются чаще среди лиц из группы риска (старше 60–65 лет, детей до 7 лет, беременных, лиц с хронической патологией).
4. Необходим тщательный мониторинг и постоянное изучение циркулирующих штаммов вируса, причин заболеваемости и смертности, в т. ч. случаев внегоспитальных пневмоний, ассоциированных с гриппом.
5. Обязательная ежегодная вакцинация от гриппа, в первую очередь в социально-возрастных и профессиональных группах высокого риска заражения с охватом не менее 75% населения.
6. Обязателен мониторинг эффективности программ вакцинопрофилактики.
7. Необходимо строгое соблюдение стандартов обследования и лечения больных гриппом и ОРВИ на всех этапах оказания медицинской помощи.
8. Использование препаратов по рекомендации врача для лечения пациентов с гриппом и ОРВИ должно быть основано на постулатах доказательной медицины. Среди этиотропных препаратов, которые применяются в России, Нобазит® является эффективным и безопасным препаратом выбора, с клинически значимыми и доказанными преимуществами.

В настоящее время не существует универсального противовирусного препарата, способного защитить от всех респираторных патогенов, ответственных за возникновение гриппа и других ОРВИ, т. к. вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность, а также в связи с сочетанными вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. Этим и обусловлена потребность в препаратах, действующих не только на конкретные белки и ключевые структуры вируса, но и комплексно на клеточные и гуморальные иммунные механизмы противовирусной защиты, что важно в эру появления новых и возвращающихся вирусных инфекций [42].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>