

Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение

К.м.н. А.Р. Денисова¹, д.м.н. М.Л. Максимов²

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации ежегодно болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) другой этиологии около 30 млн человек. Масштабы заболеваемости ОРВИ делают актуальным поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, адекватного контроля эпидемий и пандемий гриппа. Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его размножению в организме. Один из подходов к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении препаратов, имеющих несколько точек приложения и обладающих комбинированным действием, которые сочетают в себе прямое противовирусное, иммуномодулирующее и симптоматическое действие. В ситуациях с неуточненным возбудителем и лабораторно подтвержденной вирусной микст-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 (уточненного или неуточненного), так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления), например препарат Нобазит®.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, вирус гриппа, профилактика, противовирусные препараты.

Для цитирования: Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(II). С. 99–103.

ABSTRACT

Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment

Denisova A.R.¹, Maksimov M.L.²

¹ Sechenov University, Moscow

² Kazan State Medical Academy

Each year about 30 million Russian people suffer from influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) of another etiology. That's why it is necessary to search for the new ways to prevent and treat ARVI and evaluate the efficacy of existing drugs, to study the new combined drugs for the adequate control of epidemics and pandemics of influenza. Means of etiotropic therapy affect the causative agent of the disease, i.e. respiratory viruses. Specific antiviral drugs affect directly on the pathogen, preventing its reproduction in the body. One of the approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and influenza is the use of drugs with several application points and synergistic action. In cases with an unspecified pathogen in a suspected or laboratory-confirmed viral mixed infection, antiviral drugs with a broad spectrum of action should be preferred. Acute respiratory viral infections and influenza can be treated with the use of the drugs that affect both the causative agent of infection (specified or unspecified) and the manifestations of intoxication-inflammatory syndrome (fever, chills, pain, edema, catarrhal phenomena), for example, the drug Nobazit®.

Key words: acute respiratory viral infections, ARVI, influenza virus, prevention, antiviral drugs.

For citation: Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(II). P. 99–103.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) разной этиологии и грипп, по данным ВОЗ, как и прежде, занимают одно из первых мест среди всех инфекционных заболеваний. На долю этих нозологий приходится около 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний. В Российской Федерации ежегодно болеют гриппом и ОРВИ другой этиологии около 30 млн человек, а ежегодный экономический ущерб оценивается в сумму около 40 млрд рублей [1]. Научное сообщество ученых мира озабочено малой эффективностью вакцинации и возрастающей резистентностью патогенных микроорганизмов

к противовирусным препаратам, имеющимся в настоящее время в арсенале практикующих врачей. В данной ситуации актуальны поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, адекватного контроля эпидемий и пандемий гриппа, оценка эффективности применяемых препаратов. Вклад отечественных ученых в создание противовирусных препаратов достаточно весом.

В настоящее время известно более 200 видов вирусов, вызывающих ОРВИ. Интенсивность, частота и доминирование тех или иных респираторных вирусов зависят от времени года и климатических особенностей.

Наиболее распространены вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирус человека, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы человека, бокавирусы. Кроме того, в последние годы причиной ОРВИ чаще стали выступать энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), реовирусы, вирус Эпштейна — Барр и др. — они могут сами вызывать поражение респираторного тракта или выступать дополнительными патогенами при наиболее распространенных вирусах [2–3].

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

Вирусы

Возбудители гриппа — РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Выделяют 3 рода *Influenzavirus*, каждый из которых включает по одному виду вируса гриппа — А, В и С.

Вирус гриппа А обладает способностью к изменению своей поверхностной структуры посредством изменчивости поверхностных белков гемагглютинаина (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 [4, 5]. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в РФ характеризовался доминированием вируса гриппа А(H1N1) pdm 09, сезон 2016–2017 гг. — доминированием вируса гриппа А (H3N2) [6].

Вирус гриппа В выделяют только у человека. Он уступает вирусу гриппа А по урону 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.

Вирус гриппа С чаще всего выявляют у людей. Он в большинстве случаев протекает в легкой и бессимптомной форме [2–3].

За последние годы на территории РФ и в мире наблюдается сочетанная циркуляция вирусов типа А и В [6].

Вирусы парагриппа. Выделяют вирусы парагриппа человека пяти 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 размножается в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно носа и гортани, эти вирусы поражают нижние дыхательные пути и вызывают бронхолиты и бронхопневмонии. Вирусы парагриппа-1 и парагриппа-2 вызывают круп у детей [3].

Аденовирусы. Это ДНК-содержащие вирусы, которые объединяют 47 серотипов человека и 80 серотипов млекопитающих. Классификация ВОЗ подразделяет аденовирусы на 7 подгрупп (А, В, С, D, E, F, G), каждая из них, в свою оче-

редь, включает до 19 различных серотипов. В зависимости от места локализации в организме человека они могут вызывать заболевания респираторного тракта, энтериты и конъюнктивиты. 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 [5, 7].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Его отличие заключается в отсутствии нейраминидазы и гемагглютинаина, тропности к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей, что делает его причиной бронхитов и бронхолитов. Основной путь передачи — воздушно-капельный, но описаны и случаи передачи через предметы личного обихода. При комнатной температуре вирус сохраняется в течение 6 часов.

РСВ поражает людей всех возрастных групп, вызывая и 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 бронхолитов, до 58,2% пневмоний. Перенесенный в первые годы жизни бронхолит способствует формированию бронхиальной астмы [8].

Риновирусы. В настоящее время выделено 113 серологических типов риновирусов человека. Это РНК-содержащие вирусы, которые 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 встречающийся разновидности).

Коронавирусы. Распространены повсеместно среди всех групп населения. Коронавирусная инфекция характеризуется сезонными подъемами заболеваемости и эпидемическими вспышками с интервалом в 2–3 года. В основном коронавирус участвует в инфекционных процессах, вызванных другими вирусами. Чаще всего он ассоциируется в патологических процессах, вызванных вирусами гриппа А, парагриппа, риновирусами, РСВ и аденовирусами [5].

Смешанные формы инфекции достигают 70–85% общего объема заболеваемости. Смешанные формы инфекции с участием коронавирусов отличаются тяжелым течением [3].

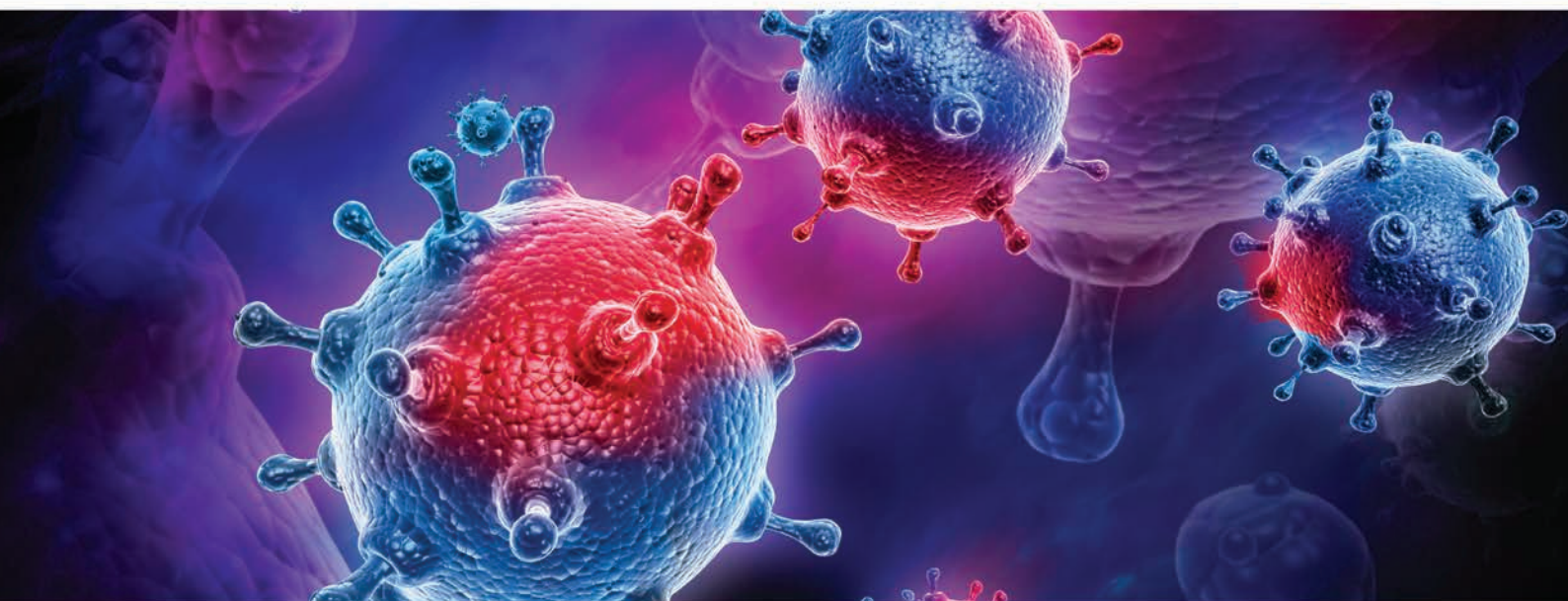
Метапневмовирусная инфекция. Метапневмовирус человека (МПВЧ) — первый человеческий представитель рода *Metapneumovirus* подсемейства *Pneumovirinae* в семействе *Paramyxoviridae*. Выделяют два генотипа МПВЧ — А и В, которые могут циркулировать параллельно во время эпидемии, но чаще один из них доминирует.

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 [3].

НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ

НОБАЗИТ®

МНН: энисамия йодид



ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ В БОРЬБЕ С ГРИППОМ И ОРВИ



Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

* Инструкция по медицинскому применению ЛП-003508.



ПРЕПЯТСТВУЕТ репликации вируса*

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



ОБЛАДАЕТ интерфероногенными свойствами*

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



СНИЖАЕТ острые клинические проявления вирусной интоксикации*

(такие как озноб, лихорадка, слабость и другие)


avexima

ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1
тел.: +7 (495) 258-45-28

www.avexima.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РУ: ЛП-003508

Диагностика гриппа и ОРВИ

К основным методам лабораторной диагностики, рекомендованным на территории РФ, относятся следующие:

- полимеразно-цепная реакция — основана на обнаружении РНК или ДНК вирусов;
- иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ мазков из полости носа или с задней стенки глотки;
- иммунохроматографический тест для экспресс-диагностики гриппа непосредственно при осмотре пациента [9–10];
- вирусологический метод (получение культуры возбудителя);
- серологическая диагностика (определение титра специфических антител в парных сыворотках).

Этиологическая диагностика гриппа и ОРВИ должна проводиться в случаях:

- госпитализации больного по поводу острой инфекции дыхательных путей;
- заболевания лиц с высоким риском неблагоприятного исхода — детей до 1 года, беременных, лиц с хроническими заболеваниями;
- регистрации очагов ОРВИ с множественными случаями заболеваний в организованных коллективах детей и взрослых с круглосуточным пребыванием [11].

Клиническая картина ОРВИ существенно варьирует в зависимости от этиологии возбудителя, состояния иммунной системы, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. Но в подавляющем большинстве при гриппе и ОРВИ можно выделить три основных синдрома — интоксикационный, катаральный и геморрагический [12]. 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 обычных симптомов ОРВИ с первых часов целесообразно назначение сочетания противовирусных и патогенетических препаратов (противовоспалительных и антиоксидантных).

Лечение

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

Все лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ, зарегистрированные на отечественном рынке, условно разделяются на 3 группы:

- 1) локализирующие инфекцию во входных воротах (на слизистых оболочках респираторного тракта);
- 2) обладающие прямым противовирусным эффектом;
- 3) подавляющие защитные механизмы микроорганизма и опосредованно оказывающие противовирусный эффект.

К препаратам первой и третьей группы относятся интерфероны и их индукторы.

Интерфероны представляют собой группу белков, относящихся к видоспецифическим цитокинам. Они подавляют репликацию как РНК- так и ДНК-содержащих вирусов. Интерфероны 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: интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b + таурин, интерферон альфа-2b + комплексный иммуноглобулиновый препарат интраназально или в виде ректальных суппозиториях. Проведенные в последние годы исследования подвергают сомнению целесообразность применения интерферонов интраназально, т. к. они часто вызывают нежелательные местные эффекты на слизистой оболочке носа и не препятствуют проникновению вируса в трахею [13].

Индукторы интерферона можно разделить на 2 группы: классические (тиролон, меглюмина акридон-ацетат) и препараты с поливалентными эффектами (дезоксирибонуклеат натрия). Клинический эффект при назначении «классических» индукторов интерферона наступает не сразу. Кроме того, недостатком большинства этих препаратов является одновременная стимуляция продукции разнонаправленных типов интерферонов: интерфероны альфа и гамма оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а интерферон бета — иммуносупрессивный эффект [13].

К препаратам второй группы относятся ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир), инозин пранобекс, ингибиторы трансмембранных ионных каналов — протеина М2. Эти препараты эффективны в первые 48 часов от появления симптомов заболевания [14]. К препаратам с непосредственным противовирусным действием относятся также ингибиторы гемагглютинаина, например умифеновир.

Противовирусное и иммуномодулирующее действие умифеновира при гриппе показано в некоторых клинических исследованиях [15]. Впервые этот препарат появился на рынке в 1988 г. для борьбы с вирусами гриппа А и В [16]. Основное его действие направлено на вирусный белок — гемагглютинин, который участвует в процессах, необходимых для размножения вирусов [17].

Существует несколько подтипов вируса А, классифицируемых по поверхностным антигенам — гемагглютинину и нейраминидазе, например Н1, Н5, Н7 и Н9. На настоящий момент известно 16 типов гемагглютинаина и 9 типов нейраминидазы. Характерной особенностью нейраминидазы и гемагглютинаина является их изменчивость. Поэтому в каждый новый сезон в результате мутации появляется новый штамм вируса гриппа, который внешне отличается от предыдущего и становится нераспознаваемым для иммунной системы организма человека. Устойчивость патогенов к противовирусным препаратам развивается за счет неспособности последних связываться с мутировавшим гемагглютинином патогенов.

Эффективность умифеновира в отношении вируса гриппа и вирусов, вызывающих другие ОРВИ, связывают с его способностью стимулировать выработку интерферона. Однако при исследовании на здоровых добровольцах индуцирующее действие этого препарата при его повторном введении ослабевает [18, 19]. Кроме того, при оценке эффективности и безопасности препарата необходимо учитывать его цирку-

лирующие 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 часа). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять степень влияния этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [17]. 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.

Имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты (ИПК) обладает селективным противовирусным действием. Применяется для лечения гриппа типов А и В, парагриппа и ОРВИ различной этиологии. Обладает как противовирусным действием (подавляет репродукцию вируса на этапе ядерной фазы, тормозит процесс миграции вновь синтезированного нуклеопротеида вирусом), так и модулирующим действием по отношению к системе интерферонов [20, 21]. Однако в эксперименте показано, что ИПК, как и умифеновир, в конечном итоге подавляет формирование специфического гемагглютинаина вирусов в среднем на 60% [22]. Из этого следует, что ИПК влияет на определенные белки вируса, но привязанность данного препарата к определенным белкам ограничивает его эффективность в случае мутации возбудителя. Под воздействием РНК и белков вирусов происходит активация клеток эпителия слизистой оболочки органов дыхания и включение механизмов защиты. Но вирусы выработали белок NS1, который противодействует клеточным факторам защиты. ИПК нейтрализует действие белка NS1, что позволяет активно работать белкам MxA и протекиназе PKR и приводит к ускорению элиминации вируса из респираторного тракта [23]. Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А и В, парагриппа, аденовируса, в т. ч. в сравнении с умифеновиром и озельтамивиром, изучена в основном в доклинических исследованиях. Что касается клинической эффективности, то на сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований, в основном при лечении гриппа А. Терапия должна начинаться не позднее 36 часов от момента заболевания [24–27]. При сравнении эффекта ИПК у небольшого числа пациентов получили сопоставимую эффективность препаратов в отношении основных симптомов гриппа [24, 26].

В связи с узким спектром действия (вирус гриппа А), высоким уровнем резистентности и частыми нежелательными явлениями амантадин и римантадин в настоящее время не рекомендованы к использованию для лечения и профилактики гриппа [28].

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 вирусной микст-инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам ши-

рокого 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 Нобазит®.

Нобазит® (энисамия йодид) является производным изоникотиновой кислоты. Нобазит® обладает прямым противовирусным эффектом. Его действие основано на непосредственном ингибировании процесса 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 вирусную возможность прикрепления к клетке-мишени с последующей репликацией [30, 31].

Кроме того, энисамия йодид способствует увеличению концентрации эндогенного интерферона (интерферона-α и интерферона-γ) в плазме крови в 3–4 раза; повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, снижает острые клинические проявления вирусной интоксикации, способствует сокращению продолжительности заболевания [30, 32, 33]. Клинические исследования показали, что после применения энисамия йодида в течение последующих 2,5 мес. сохраняется оптимальная концентрация эндогенных интерферонов, что повышает резистентность организма к вирусным инфекциям [30]. 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 [31]. Включение энисамия йодида в терапию ОРВИ (в т. ч. гриппа) способствовало снижению тяжести и сокращению продолжительности основных симптомов заболевания — интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов [34]. Таким образом снижается потребность в применении симптоматических препаратов. Комбинированный механизм действия препарата Нобазит® позволяет применять его на любой стадии заболевания, способствует повышению резистентности организма, более быстрой элиминации возбудителя, сокращению частоты, выраженности и длительности заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не существует универсального противовирусного препарата, способного защитить от всех патогенов, ответственных за возникновение гриппа и других ОРВИ, т. к. вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность. Этим и обусловлена потребность в препаратах, действующих не на конкретный белок вируса, а обладающих комплексным действием на клеточные и гуморальные иммунные механизмы противовирусной защиты.

Литература

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. 2014 [Nacional'noe nauchnoe obshhestvo infekcionistov: Klinicheskie rekomendacii: ostrye respiratornye virusnye zabolovaniya u vzroslykh. 2014 (in Russian)].
2. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: практическое руководство для врачей / под ред. Геппе Н.А., Малахова А.Б. М. 2012. 47 с. [Kompleksnyj podhod k lecheniju i profilaktike ostrykh respiratornyh infekcij u detej: praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. Geppe N.A., Malahova A.B. M. 2012. 47 s. (in Russian)].

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